UNTERSUCHUNGEN ZUR PRODUKTIONSHYGIENE IN PHARMABETRIEBEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Günther Hanke
aus Stuttgart

1982

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547619_0005

UNTERSUCHUNGEN ZUR PRODUKTIONSHYGIENE IN PHARMABETRIEBEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Günther Hanke
aus Stuttgart
1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juni 1983

Dekan: Prof. Dr. J. Strähle

1. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Kanz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Reinhard

Herrn Prof. Dr. med. E. Kanz danke ich für die Oberlassung des Themas, sowie für seine vielfältige Unterstützung im Institut für angewandte Hygiene der Fraunhofer-Gesellschaft (Direktor Prof. Dr. med. E. Kanz)

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Hygiene - eine Übersicht	5
1.1	Hygiene in pharmazeutischen Betrieben	5
1.2	Entwicklung der Produktionshygiene	5
1.3	Mikrobiologische Normen für Arzneimittel	10
2.	Zielsetzung	12
2.1	Hygienestatus	12
2.2	Bekämpfungsmaßnahmen	13
2.3	Hygienerelevanz	14
2.4	Literaturvergleich	14
3.	Untersuchungen	14
3.1	Produktionshygiene	14
3.2	Einteilung der Reinheitsklassen	17
3.2.1	Weiße Zone	17
3.2.2	Hellgraue Zone	17
3.2.3	Graue Zone	17
3.2.4	Schwarze Zone	17
3.3	Untersuchte Bereiche	18
3.3.1	Weiße Zone (Reinheitsklasse 1)	18
3.3.2	Graue Zone (Reinheitsklasse 3)	18
3.3.3	Schwarze Zone (Reinheitsklasse 4)	19
3.4	Material und Methodik	19
3.4.1	Partikelmessung	19
3.4.1.1	Benutzte Meßmethode	19
3.4.2	Luftkeimzahlbestimmung	20
3.4.2.1	Benutzte Verfahren	21
3.4.2.1.1	Slit-Sampler	22
3.4.2.1.2	Andersen-Sampler	22
3.4.2.1.3	Glass-Impinger	23
3.4.2.1.4	Gelatine-Membranfilter-Sartorius	23
3.4.2.1.5	Sedimentation	24
3.4.2.2	Meßpositionen	24
3.4.2.3	Meßdauer- und Meßwertberechnungen pro m^3 Luft	24
3.4.3	Kontaktkeimuntersuchungen	25
3.4.4	Nährböden	25
3.4.5	Phagenlysotypie	25

Seite

4.	Ergebnisse	26
4.1	Weiße Zone	26
4.1.1	Ampullenstation/Ansatzraum	26
4.1.1.2	Ansatzraum/Schleuse	30
4.1.2	Ampullenstation/Abfüllraum	32
4.1.3	Beurteilung der Weißen Zone	40
4.1.3.1	Partikelzahlen	40
4.1.3.2	Keimzahlen	41
4.1.3.3	Sedimentationsplatten	45
4.1.3.4	Agarflexkulturen	45
4.1.3.4.1	Fußboden	46
4.1.3.4.2	Gerätschaften	46
4.1.3.4.3	Personal	46
4.2	Graue Zone	47
4.2.1	Wägeraum	47
4.2.1.2	Beurteilung Wägeraum	51
4.2.2	Mischraum 1	53
4.2.2.1	Beurteilung Mischraum 1	56
4.2.3	Mischraum 2	58
4.2.3.1	Beurteilung Mischraum 2	61
4.2.4	Tablettierraum	62
4.2.4.1	Beurteilung Tablettierraum	65
4.2.5	Dragierung	66
4.2.5.1	Beurteilung Dragierraum	69
4.2.6	Kapselabfüllung	71
4.2.6.1	Beurteilung Kapselabfüllung	75
4.2.7	Konfektionierung 1	78
4.2.8	Konfektionierung 2	82
4.2.8.1	Beurteilung Konfektionierung 1 und 2	85
4.3	Schwarze Zone	89
4.3.1	Materialbereitstellung/Produktion	89
4.3.2	Materialbereitstellung/Konfektionierung	91
4.3.2.2	Beurteilung Schwarze Zone	92
4.4	Phagenlysotypie von koagulase-positive Staphylokokken	92

		Seite
5.	Diskussion	94
5.1	Allgemeines	94
5.2	Gefährdung durch das Arzneimittel	94
5.2.1	Gefährdung durch Wirk- und Hilfsstoffe	96
5.2.2	Gefährdung durch Packmittel	97
5.3	Gefährdung durch Personal	99
5.3.1	Haut	100
5.3.2	Nase und Ohr	100
5.3.3	Mund und Rachenraum	101
5.3.4	Darm	101
5.3.5	Tätigkeiten	102
5.3.6	Zusammenfassung der Personaluntersuchungen	103
5.3.7	Bekleidung	104
5.4	Technik	107
5.4.1	Raumlufttechnik	108
5.4.1.1	Bechreibung der vorhandenen Belüftungsweisen in der untersuchten Firma	109
5.4.1.2	Zuluft der Weißen Zone	111
5.4.1.3	Raumluft der Weißen Zone	111
5.4.1.4	Zuluft der Grauen Zone	111
5.4.1.5	Raumluft der Grauen Zone	111
5.4.1.6	Raumluft der Schwarzen Zone	113
5.4.1.7	Partikelmessungen in Relation zu Keimzahlmessungen.	113
5.5	Kontaktkeime auf der Ausrüstung	114
5.5.1	Bewertung der Agarflex-Untersuchungsmethode	114
5.5.1.1	Ergebnisse der Fußbodenuntersuchung	114
5.5.2	Reinigungskontrolle	116
5.5.3	Desinfektionsmaßnahme	118
6.	Zusammenfassung	119
7.	Literatur	121

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle	Titel	Seite
1	Grad der mikrobiologischen Reinheit gemäß den Kategorien pharmazeutischer Präparate	10
2	Ansatzraum/ Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen (GKZ)	27
3	Ansatzraum/ Andersen-Sampler	28
4	Ansatzraum/ Sedimentationsplatten	28
5	Ansatzraum/ Agarflexkulturen	29
6	Ansatzraum/Schleuse/ Agarflexkulturen	30
7	Abfüllraum/ Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen	34
8	Abfüllraum/ Luftkeimzahlen (Andersen-Sampler)	35
9	Abfüllraum/ Sedimentationsplatten	35
10	Abfüllraum/ Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen - Raumluft	36
11	Abfüllraum/ Keimzahlbestimmung mit Sartorius-Gerät	37
12	Abfüllraum/ Agarflexkulturen (Personal)	38
13	Abfüllraum/ Agarflexkulturen	39
14	Weiße Zone/ Partikelzahlen - Zuluft	40
15	Weiße Zone/ Keimzahlen - Zuluft	41
16	Weiße Zone/ Partikelzahlen - Raumluft	42
17	Weiße Zone/ Keimzahlen - Raumluft	44
18	Wägeraum/ Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen	48
19	Wägeraum/ Andersen-Sampler	49
20	Wägeraum/ Sedimentationsplatten	50
21	Wägeraum/ Agarflexkulturen	50
22	Mischraum 1/ Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen	54
23	Mischraum 1/ Andersen-Sampler	54
24	Mischraum 1/ Sedimentationsplatten	55
25	Mischraum 1/ Agarflexkulturen	55

Tabelle	Titel	Seite
26	Mischraum 2/ Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen	59
27	Mischraum 2/ Andersen-Sampler	59
28	Mischraum 2/ Sedimentationsplatten	60
29	Mischraum 2/ Agarflexkulturen	60
30	Tablettierraum/ Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen	63
31	Tablettierraum/ Andersen-Sampler	63
32	Tablettierraum/ Sedimentationsplatten	64
33	Tablettierraum/ Agarflexkulturen	64
34	Tablettierraum/ Vergleich der Partikel- und Keimzahlen an 2 Tablettenpressen	65
35	Dragierung/ Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen	67
36	Dragierraum/ Andersen-Sampler	68
37	Dragierraum/ Sedimentationsplatten	68
38	Dragierraum/ Agarflexkulturen	69
39	Kapselabfüllung/ Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen	72
40	Kapselabfüllung/ Andersen-Sampler	73
41	Kapselabfüllung/ Sedimentationsplatten	73
42	Kapselabfüllung/ Agarflexkulturen	74
43	Kapselabfüllung/ Vergleich Zuluftmessungen	75
44	Kapselabfüllung/ Vergleich Raumluftmessungen	76
45	Konfektionierung 1/Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen	79
46	Konfektionierung 1/ Andersen-Sampler	80
47	Werkstatt in Konfektionierung 1/ Luftkeimzahlen	80
48	Konfektionierung 1/ Sedimentationsplatten	81
49	Konfektionierung 1/ Agarflexkulturen	81
50	Konfektionierung 2/ Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen	83
51	Konfektionierung 2/ Andersen-Sampler	83

Tabelle	Titel	Seite
52	Konfektionierung 2/ Sedimentationsplatten	84
53	Konfektionierung 2/ Agarflexkulturen	84
54	Materialbereitstellung-Produktion/ Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen	90
55	Materialbereitstellung-Konfektionierung/ Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen	91
56	Phagenlysotypie	93
57	Übersicht der Agarflexkulturen im Bereich "Wasser"	98
58	Zusammenfassung der Personaluntersuchungen	103
59	Zusammenfassung der Ergebnisse Bekleidung/Schuhe	106
60	Reinheitsklassen nach VDI 2083 und U.S.-Federal-Standard 209/209 a,b	110
61	Raumluft der Grauen Zone	112
62	Fußböden/Abklatschergebnisse	113

1. Hygiene

Der Begriff "Hygiene" wird heute in vielen Bereichen des täglichen Lebens verwendet. So ist "hygienisch" zum Synonym für sauber geworden und wird oft kritiklos zur Beschreibung eines Zustandes genommen, der lediglich hinsichtlich optischer Verschmutzungen keinen Grund zur Beanstandung gibt.
Daß Hygiene aber wesentlich mehr ist, beschreibt KANZ (209) so:
" Im Gegensatz zu allen klinischen Fächern in der Medizin, die rein kurativ ausgerichtet sind und die Aufgabe haben, mit Hilfe komplizierter diagnostischer Einrichtungen einen eingetretenen Schaden beim Menschen zu erkennen, ihn zu umschreiben, abzugrenzen und ihn einer gezielten ärztlichen Behandlung, d.h. einer Therapie zuzuführen, ist die Hygiene ein rein präventives medizinisches Fach, das, wie Max v. PETTENKOFER (in 209) schon vor 130 Jahren gesagt hat, das Ziel hat, "die Leiden schon im Entstehen zu verhindern".

1.1 Hygiene in pharmazeutischen Betrieben

Der präventive Charakter der Hygiene in den klassischen Bereichen der Medizin prägt auch die Aufgabe der Hygiene bei der Herstellung von Arzneimitteln die nach § 2 des Arzneimittelgesetzes (34) "dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper

1. Krankheiten ..... zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen....."

1.2 Entwicklung der Produktionshygiene

In der Bundesrepublik Deutschland trat am 1. Januar 1978 das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts in Kraft (34). Ziel des neuen Gesetzes ist eine weitere Optimierung der Arzneimittelsicherheit. Die Gewährleistung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel wird ausdrücklich als Zweck des Gesetzes bezeichnet.

Nach § 4 Ziffer 15 ist Qualität "die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die nach Identität, Gehalt, Reinheit, sonstigen chemischen, physikalischen, biologischen Eigenschaften oder durch das Herstellungsverfahren bestimmt wird."

Obwohl sich diese Definition als etwas selbstverständliches anhört, führten speziell auf dem Gebiet der pharmazeutischen Produktionshygiene und bakteriologischen Produktionskontrolle erst 1963 konkrete Anläße dazu, auch nicht sterile Arzneimittel zu untersuchen. 1963 erkrankten in Schweden mehrere mit der Herstellung von Arzneimitteln beschäftigte Personen an Salmonellose (58), 1964 traten bei 8 Patienten schwere Augenschäden nach Anwendung einer mit Pseudomonas aeruginosa infizierten Hydrocortison und Antibiotika enthaltenden Augensalbe auf; zwei Personen wurden blind (59). Aus Anlaß dieser Vorfälle wurde 1964 im Auftrag der Königlichen Medizinalverwaltung in Schweden von Kallings, Ernerfeldt und Mitarbeitern zahlreiche Untersuchungen an insgesamt 460 Arzneimitteln und 62 verschiedenen Rohstoffen und Zwischenfabrikaten durchgeführt.(58)

Die Anwesenheit von Coli- und coliformen Bakterien in Tabletten führte zur Kontrolle verschiedener Stärkeprodukte, unter denen Kartoffelstärke durch hohen Keimgehalt und den Nachweis von Coli-Bakterien besonders auffiel. Eine Zusammenfassung der Untersuchungen wurde als "Report 1965 of the National Board of Health" unter dem Titel "Microbiological contamination of medical preparations" 1966 in Stockholm publiziert.(58)

Die Untersuchungsergebnisse zeigten, daß von 160 Tablettenproben 63 bakterienhaltig waren, 38 enthielten coliforme Bakterien. Außerdem fanden sich die üblicherweise in der Luft vorkommenden Bakterien, wie Bacillus subtilis, Staphylococcus albus, aber auch Darmkeime wie Enterokokken. Auch der pathogene Staphylococcus aureus war nachzuweisen.

Die Kommission stellte fest, daß die Produktionshygiene mit der raschen Entwicklung der Technik nicht Schritt gehalten hätte. Insbesondere wiesen die gefundenen Coli-Bakterien als Leitindikator fäkaler Verunreinigungen auf eine mangelnde Produktionshygiene hin.

Als Konsequenz der Untersuchungsergebnisse schlägt das Komitee einen generellen Hygienepegel von 100 Mikroorganismen pro Gramm für alle Pharmazeutika vor, die nicht als steril deklariert bzw. unter aseptischen Kautelen hergestellt werden. Salmonellen, pathogene Staphylokokken, Coli-Bakterien und Pseudomonas aeruginosa sollten in jedem Fall ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus wird die Sterilität unter anderem für Augen-, Ohren- und Nasenpräparate sowie solche, die für die Behandlung von Hautverletzungen verwendet werden, gefordert.

1965 wurden für die sechs in der LIF (Läkemedelsindustrieföreningen) zusammengeschlossenen skandinavischen Arzneimittelunternehmen gleichzeitig Empfehlungen in Fragen der Hygiene zusammengestellt (98).

1966 wurde die schwedische Gesundheitsbehörde auf eine Salmonelleninfektion aufmerksam, die durch infizierte Thyreoid-Tabletten ausgelöst wurde. (59)

Es wurde eindeutig nachgewiesen, daß 202 direkt, und weitere 35 Patienten durch Kreuzinfektion erkrankten.

Die Tschechoslowakei kann indirekt als Vorläufer der schwedischen Forderungen betrachtet werden. So wurden bereits 1964 folgende Kriterien bezüglich Keimart und Gehalt in der Tschechoslowakischen Pharmacopoe festgelegt: (84)

> Nicht sterile Arzneimittel dürfen keine pathogenen Keime, keine Indikatoren einer fäkalen Verunreinigung und keine Schimmelpilzkolonien enthalten. Weiterhin ist die Keimzahl bei nicht-pathogenen Formen auf 50.000 pro Gramm Untersuchungsmaterial beschränkt.

1967 schlägt das Staatliche Institut für Arzneimittelkontrolle (SIAK) in Prag aufgrund der schwedischen Ergebnisse vor, die obigen Kriterien zu überprüfen, für bestimmte Salben Sterilität vorzuschreiben, für einen anderen Teil von Salben und alle Zäpfchen nicht über 1000 apathogene Mikroorganismen pro Gramm festzulegen. Davon dürfen höchstens 100 apathogene Hefen- und Schimmelpilze sein. Diese Kriterien sind schon in den staatlichen Forderungen für häufig hergestellte Salben im CSN 664055 "Salben" vom Jahr 1966 enthalten. In der gleichen Arbeit wird die Frage eines Toxinnachweises in Salben diskutiert, wozu umfangreiche Prüfungen an Versuchstieren erforderlich wären.

In der Schweiz kommen verschiedene Mikrobiologen zum Ergebnis, daß auch bei nicht sterilen Arzneimitteln eine regelmäßige Kontrolle notwendig und wichtig ist, und machen erste Vorschläge für geeignete Prüfungsvorschriften. Folgende Klassifizierung wird vorgeschlagen:

1. Injektions- und Augenpräparate: Sterilität

2. Äußerliche Präparate: Gesamtkeimzahl an saprophytären Keimen unter 100 pro Gramm. Frei von pathogenen Keimen.

3. Orale Präparate: Anforderungen entsprechend den in den verschiedenen Ländern geltenden Vorschriften für Nahrungsmittel.

England nahm ebenfalls den schwedischen Report zur Veranlassung, den Hygienestandard zu kontrollieren. Voraussetzungen für keimarme bzw. sterile Produkte wurden durch die Britische Pharmacopoe festgelegt.

In Deutschland hat sich 1968 innerhalb des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie ein mikrobiologischer Arbeitskreis gebildet.

In Belgien erschien 1968 eine Veröffentlichung aus dem Biologischen Institut zur Prüfung von Medikamenten der belgischen pharmazeutischen Gesellschaft und dem Institut für öffentliche Gesundheit der freien Universität Brüssel (20). In dieser Arbeit werden folgende Qualitätsnormen vorgeschlagen.

1. Parenterale Präparate sollen keimfrei sein.

2. Orale Präparate dürfen keine Krankheitserreger enthalten. Die Zahl an apathogenen Keimen soll unter 10.000 Keimen pro Gramm liegen, und zwar nicht nur zur Zeit der Herstellung, sondern auch nach einer Lagerung unter normalen Temperaturbedingungen.

3. Äußerliche Präparate zur Anwendung auf Hautwunden und Schleimhäuten sollen strengen bakteriologischen Anforderungen genügen. Die Keimfreiheit ist mindestens im Augenblick der Ausgabe für Augenarzneimittel, Mittel für die Chirurgie, Substanzen zur Wundversorgung und Verbrennungen vorgeschrieben.
   Für andere Präparate der Gruppe drei käme in Frage: Freiheit von pathogenen Keimen und weniger als 100 Saprophyten pro Gramm.

1968 hat die Weltgesundheitsorganisation unter dem Titel "Draft Requirements for Good Manufacturing Practice in the Manufacture and Quality Control of Drugs and Pharmaceutical Spcialities", später in überarbeiteter Fassung unter dem Titel "Quality Control of Drugs" Richtlinien für die Herstellung von Arzneimitteln und die Sicherung ihrer Qualität herausgegeben (35). Sie ist dabei von der Überlegung ausgegangen, daß eine noch so gute und aufwendige analytische Endkontrolle den Patienten nicht mit genügender Sicherheit vor Schäden durch mangelhafte Qualität von Arzneimitteln bewahren kann, wenn der Hersteller nicht auch für optimale Herstellungsbedingungen sorgt (wörtliche Einführung der Weltgesundheitsorganisation für die Herstellung von Arzneimitteln und die Sicherung ihrer Qualität).
Diese GMP-Regularien haben in weiteren Ländern ihren schriftlichen Niederschlag gefunden:

- USA
- Kanada
- Südamerika
- England (Orange guide)
- Japan entsprechend der FDA (Food & Drug Association, USA)
- Europa: Pharmaceutical inspection convention (PIC) Überwachung der 12 Mitgliedsländer
  Dänemark, Finnland, Großbritannien, Irland, Island, Liechtenstein, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz, Ungarn.

Die weitere Entwicklung wird sein, daß es nicht nur für fertige Arzneimittel Vorschriften gibt, sondern auch für die Wirkstoffe (Schweiz) und des weiteren für die eingesetzten Hilfsstoffe für Arzneimittel.

1.3 Mikrobiologische Normen für Arzneimittel

Als Leitlinie für die mikrobiologische Kontrolle für Arzneimittel, die nicht steril sein müssen, gelten derzeit die Vorschläge des Komitees der offiziellen Laboratorien und Dienststellen zur Kontrolle von Medikamenten und der Sektion der Industrie-Apotheker, FIP (Federation Internationale Pharmaceutique) (27).

Tabelle 1

Grad der mikrobiologischen Reinheit gemäß den Kategorien pharmazeutischer Präparate

Kategorie	Produkte	Anforderungen
1a	Injektionspräparate	Sterilität im Sinne der Pharmakopöe
1b	Augenpräparate Präparate zur Anwendung in normalerweise keimfreien Körperhöhlen, auf Verbrennungen und schweren Ulcera	Abwesenheit von vermehrungsfähigen Keimen in 1 g oder 1 ml
2	Präparate zur lokalen Anwendung, z. B. auf Hautverletzungen, in Nase, Rachen, Ohr, usw. (Präparate mit erhöhtem Risiko)	Grenzwert an vermehrungsfähigen Keimen: 10^2/g oder ml, darunter: - keine Enterobakterien - kein Pseudomonas aeruginosa - kein Staphylococcus aureus
3	Andere Präparate	Grenzwert an vermehrungsfähigen Keimen: -10^3 - 10^4 aerobe Bakterien/g oder ml -10^2 Hefen und Schimmelpilze/g od.ml Anforderungen für bestimmte Keimarten: - Abwesenheit von E. coli in 1 g oder ml in bestimmten Fällen: - Abwesenheit von Salmonellen in 1 g oder ml - Andere Enterobakterien höchstens 10^2/g oder ml - Abwesenheit von Pseudomonas aeruginosa in 1 g oder ml - Abwesenheit von Staphylococcus aureus in 1 g oder ml

Diese Richtlinien bilden die Grundlage für einen Entwurf der EG-Kommission zur Europäischen Pharmakopoe:

"Control of Microbiological Contamination in Products not required to comply with the Test for Sterility."

vom 29.Mai 1979.

2. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand von Untersuchungskampagnen in pharmazeutischen Betrieben die Möglichkeiten der Erfassung eines Hygienestatus aufzuzeigen.

Nach KANZ (209) sind diese experimentellen Unterlagen die unabdingbare Grundlage, um die "Hygienerelevanz" von durchzuführenden Hygienemaßnahmen beweisen zu können.
"..... Es muß in jedem Fall die Notwendigkeit einer Maßnahme feststehen, dann aber auch die Effektivität dieser Maßnahme nachweisbar und erkennbar sein, ..." (210).

Als mikrobiologische Kontrollmaßnahmen wurden von KANZ (62, 67, 68) für die Klinik Leitlinien aufgestellt (66), die für die pharmazeutische Industrie modifiziert wurden:

Aufgaben der Kontrollmaßnahmen

2.1 Hygienestatus

1. Aufgabe: Erfassung des hygienischen Status in Produktionsbereichen durch Aufdeckung der Keimverbreitungsmöglichkeiten (qualitativ und quantitativ)

- ausgehend von Infektionsquellen (Infektionsquellen sind die Stellen, wo Keime sich vermehren und laufend entstehen)

1. für "Betriebs"-Keime
   a) Pharmazeutische Roh- und Hilfsstoffe
   b) Personal
      - Keimträger
      - Hautläsionen
      - Pyodermien
   c) Keimreservoire besonders für "Naßkeime"
      - Pseudomonas - Klebsiella - Proteus - Coli- Serratia
      - Befeuchter in Klimaanlagen
      - Luftbefeuchter
      - Putzutensilien
      - Gully
      - Waschbecken

2. für ubiquitäre Keime
   - Tetanus
   - Gasbrand
   - aerobe Sporenbildner

   in a. Schmutz
      b. Staub

- über Infektions-Wege (Infektionsweg = Keimverbreitungsweg; passives Weitertragen ohne Vermehrung)

a) Kontaktwege

I. Personal
- Hände
- Kittel
- Schuhe
- Haare
- Haube

II. Gerätschaften
- Maschinen
- Tablettenpressen
- Behälter
- Granulatoren
- Mobiliar
- Waagen

III. Gebäude
- Gänge
- Schleusen
- Fußboden (Staub)

IV. Ungeziefer

b) Luftweg

I. "Primäre" Luftkeime (aus der Klimaanlage) Erläuterung Seite 20

II. "Sekundäre" Luftkeime, die als Kontaktkeime eingebracht zu Staubkeimen und dann zu Luftkeimen werden können.

2.2 Bekämpfungsmaßnahmen

2. Aufgabe: Empfehlung gezielter Bekämpfungsmaßnahmen, zwecks Abschneiden der Infektionswege und Ausschaltung der Keimreservoire.
KANZ (209): "Hygiene muß nicht nur glaubwürdig, sondern auch praktikabel sein".

2.3 Hygienerelevanz

3.Aufgabe: Kontrolle der Effektivität der durchgeführten Maßnahmen KANZ (209): "Hygienerelevanz"

Dieser Teil der Aufgaben der Kontrollmaßnahmen können in der vorliegenden Arbeit nur zum Teil berücksichtigt werden, da diese Kontrollen in einem Betrieb ständig durchgeführt werden müssen. Dies kann in der Praxis dazu führen, daß "Forderungen oder Maßnahmen, die wir noch vor wenigen Jahren als notwendig erachtet haben, heute als überholt ansehen müssen und deshalb darauf verzichten können". (KANZ in (210)).

2.4 Literaturvergleich

Da die Hygienerelevanz in der vorgegebenen Produktionsstätte nur zum Teil erfaßt werden konnte, werden die Ergebnisse mit dem in der Literatur beschriebenen und dokumentierten Stand der Betriebshygiene verglichen.

3. Untersuchungen

3.1 Produktionshygiene

Gemäß der auf den Seiten 5 und 6 gegebenen Definition stellt der Begriff Produktionshygiene eine Vielzahl verschiedener Maßnahmen (8) in den Bereichen der pharmazeutischen Herstellung dar.
Die nachfolgende Auflistung soll eine Übersicht über die 4 Problemkreise (189) geben, die in dieser Arbeit zum Teil untersucht werden.

Die Produktionshygiene wird schon heute durch eine Vielzahl von Vorschriften (GMP), Richtlinien (DIN-Normen) und Gesetzen (AMG) beeinflußt, die nachfolgende Gruppen betreffen:

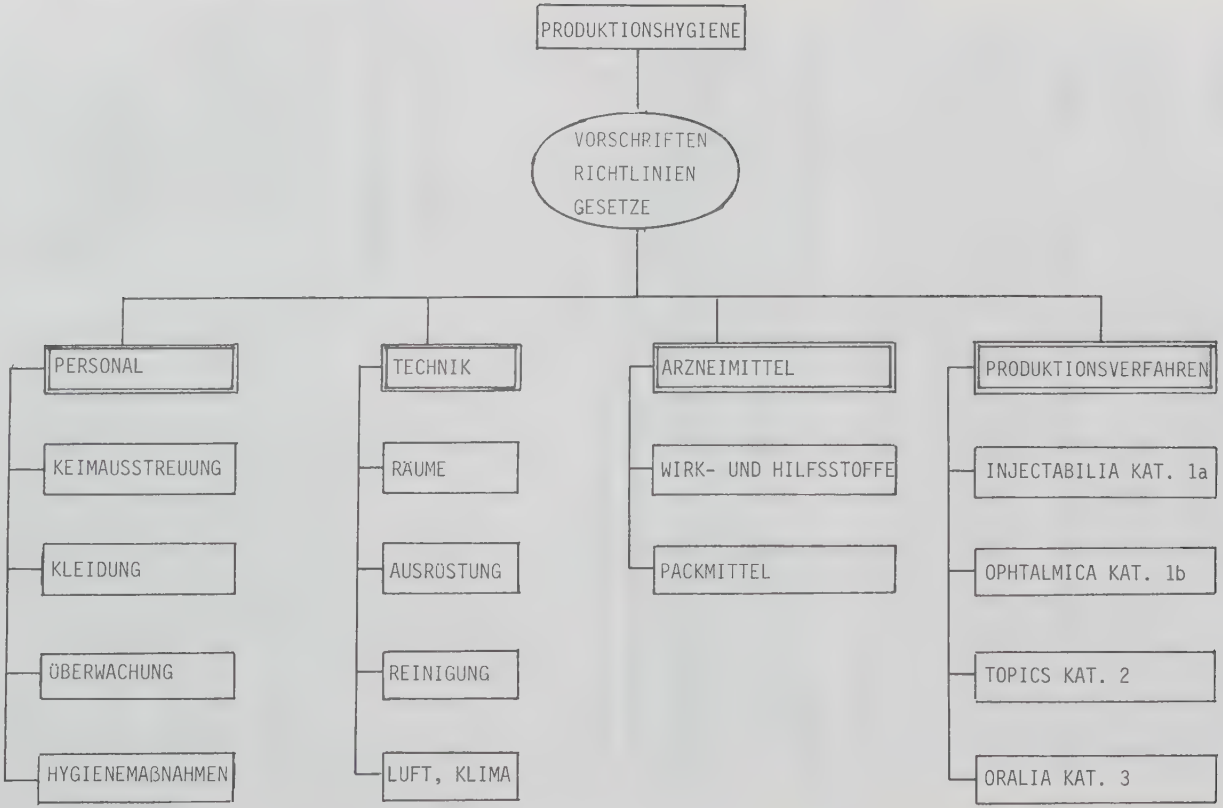
- Personal: der Mensch ist ein potentieller Keimträger, der ständig Keime abgibt. Deshalb muß die Keimausstreuung erfaßt werden. Die Rolle der Kleidung ist nicht unwesentlich und muß deshalb bei der laufenden Kontrolle berücksichtigt und überwacht werden. Das Gesamtergebnis muß in den entsprechenden Hygienemaßnahmen berücksichtigt werden.

- Technik: die GMP-Richtlinien fordern, daß geeignete Einrichtungen vorhanden sind. So ist die Luft- und Klimatechnik den Erfordernissen anzupassen. Ebenso müssen die Räume geeignet sein und von sich aus keine Gefährdung für das Arzneimittel darstellen. Die verwendete Ausrüstung (Mischer, Tablettenpressen) ist nach hygienischen Gesichtspunkten zu überprüfen und muß mit entsprechenden Methoden gereinigt und desinfiziert werden.

- Arzneimittel: das Arzneimittel selbst kann bei der Produktion durch kontaminierte Wirk- und Hilfsstoffe oder durch mikrobiell nicht einwandfreie Packmittel zum Risiko werden.

- Produktionsverfahren: die Produktionsverfahren müssen sich gemäß den auf Seite 10 in Tabelle 1 beschriebenen Kategorien (1a-3) nach der einzelnen Produktgruppe richten und können nur in ihrer Gesamtheit bewertet werden.

Schema 1: Produktionshygiene



Erläuterung der Begriffe Seite 14,15

3.2 Einteilung der Reinheitsklassen

Ausgehend von den FIP-Vorschlägen (27) zum Grad der mikrobiologischen Reinheit gemäß den Kategorien pharmazeutischer Präparate haben wir uns vor Beginn der Untersuchungen eine Übersicht verschafft, welchen räumlichen Zusammenhängen und Produktionsabläufen das jeweilige Produkt während der Herstellung unterworfen ist. Dies wurde durch ein entsprechendes Fließschema und durch die Einbeziehung der Baupläne erreicht.
Analog den Produktkategorien 1a, 1b, 2 und 3 aus Tabelle 1, Seite 10 hat es sich in der pharmazeutischen Industrie eingebürgert, Reinheitsklassen für die Räume anzugeben (100, 101, 151, 161).

3.2.1 Weiße Zone

Die Weiße Zone oder auch Reinheitsklasse 1 genannt, bedeutet die Herstellung unter aseptischen Bedingungen.

3.2.2 Hellgraue Zone

In der Hellgrauen Zone oder auch Reinheitsklasse 2 genannt, werden üblicherweise Augenpräparate und Präparate zur Anwendung in normalerweise keimfreien Körperhöhlen, auf Verbrennungen und schweren Ulcera hergestellt.
Nach der Rahmenhygiene-Richtlinie der DDR (21) wird hier die Herstellung von Injektions- und Infusionszubereitungen, die nicht unter aseptischen Bedingungen bereitet werden müssen, durchgeführt.

3.2.3 Graue Zone

In der Grauen Zone oder Reinheitsklasse 3 ist die Herstellung aller anderen Arzneizubereitungen, einschließlich der Abfüllung, zu sehen.

3.2.4 Schwarze Zone

Der übrige Bereich wird mit Schwarze Zone oder Reinheitsklasse 4 bezeichnet.
Manipulationen, die nach der Abfüllung der Arzneizubereitungen und dem Verschluß der Originalbehältnisse bis hin zum Versand erforderlich sind, werden dort durchgeführt.

3.3 Untersuchte Bereiche

Bei der gegebenen Produktionsstätte war aufgrund des Fertigungsprogrammes eine Untersuchung in der weißen, grauen und schwarzen Zone möglich. Lediglich die auf Seite 17 definierte hellgraue Zone war aufgrund der Produktionspalette nicht vorhanden.

3.3.1 Weiße Zone (Reinheitsklasse 1)

Ampullenstation:
In der Ampullenstation wurden zum Zeitpunkt der Untersuchungen Ampullen mit 2 ml Inhalt zur intramuskulären und intravenösen Injektion hergestellt.
Der Bereich war gegliedert in den sogenannten Ansatzraum, der über eine Schleuse mit Fußmatte zu betreten war. In diesem Raum wurde die Ansatzlösung hergestellt, die durch eine direkte Leitung in den Abfüllraum an die Abfüllmaschinen gelangte. Der Abfüllraum war nur über einen Umkleideraum, daran anschließend einen Vorraum mit Waschgelegenheiten und einer Schleuse zu betreten. Jeder Wechsel in oder aus dem Abfüllraum mußte mit Kleiderwechsel verbunden werden.

3.3.2 Graue Zone (Reinheitsklasse 3)

In dieser Zone wurde eine Vielzahl verschiedener Produkte in verschiedenen Produktionsstufen bearbeitet, so daß sich hier eine Untersuchung nach den einzelnen Herstellungsstufen anbot.

Die einzelnen Räume waren untereinander über einen Hauptgang verbunden, so daß keine Schleusen vorgeschaltet waren. Folgende Bereiche wurden untersucht

- Wägeraum
- Mischraum 1
- Mischraum 2
- Dragierraum
- Kapselabfüllung (3.Stock)
- Konfektionierung (Verpackung) (1.Stock)

3.3.3 Schwarze Zone (Reinheitsklasse 4)

Die schwarze Zone diente auf dem jeweiligen Stockwerk als Materialbereitstellung für die Produktion und die Konfektionierung.

3.4 Material und Methodik

Dimmik und Akers (17) geben eine ausgezeichnete Übersicht über Material und Methodik mikrobieller Untersuchungen.
Nachfolgend werden die angewandten Geräte und Methoden beschrieben.

3.4.1 Partikelmessung

Jeder "natürliche " Staub (28), der innerhalb von geschlossenen Räumen oder im Freien (202) existiert, ist bakterienhaltig. Schon 1949 hat dies Acklin et al. (3) und in letzter Zeit Wanner (196) beschrieben. Die hier in Betracht kommenden Prozesse werden nach Sprockhoff (162) durch eine Vielfalt zusammenwirkender Einflüsse gesteuert.
In den Richtlinien für reine Räume und Werkplätze, zusammengestellt vom Arbeitskreis Reine Räume e.V. (5) werden bei den allgemeinen technischen Voraussetzungen folgende Kriterien genannt:
Für die in der freien Atmosphäre vorhandenen festen und flüssigen Verunreinigungen der Luft sind Teilchengrößen und Kornverteilungskurve wesentliche Merkmale.
In vielen Bereichen der Fertigung und Forschung stört der atmosphärische Staub. Seine Anwesenheit verursacht entweder Ausschuß in der Fertigung durch Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit oder verändert direkt die Qualität der Produkte , wie u.a. bei Altenschmidt et al. (4) beschrieben.

3.4.1.1 Benutzte Meßmethode

Royco-Particle-Counter

Das Gerät kann mit Hilfe eines Fotomultiplyers und Spannungsanalysators Partikel von $>3/\mu m$ und $>5/\mu m$ getrennt erfassen. Der Luftdurchsatz beträgt bei diesem Gerät 28,3 l Luft/min = 1 cft. Die Meßdauer und Meßwertberechnungen werden in einer Zusammenfassung auf Seite 24 erläutert.

3.4.2 Luftkeimzahlbestimmung

In zahlreichen Veröffentlichungen (1, 6, 138, 196) werden die Methoden zur Erfassung der Luftkeimzahlen beschrieben.
Die vorliegenden Untersuchungen beschränken sich auf Bakterien und Pilze, da diese die wichtigsten Infektionserreger sind, die durch die Luft übertragen werden können. Luftkeime haften in der Regel an Staubpartikeln oder Wassertröpfchen und werden deshalb mit Methoden erfaßt, die auf den Prinzipien der Sedimentation, der Filtration und des Aufprallens basieren. Bei allen durchgeführten Methoden müssen von den aufgefangenen Keimen Kulturen auf Nährböden angelegt werden. Dadurch erreicht man nicht nur eine Differenzierung zwischen Keimen und Staubpartikeln sondern auch die Abtrennung der vermehrungsfähigen von den abgestorbenen Keimen. Diese besitzen keine Bedeutung als Infektionserreger, können jedoch als Pyrogene oder Allergene eine Rolle spielen. (206, 187)

Herkunft der Keime

Taubert (168) beklagt zu Unrecht das Fehlen eindeutiger Fachausdrücke. Im anglo-amerikanischen Schrifttum (17) werden die praktischen und aussagekräftigen Begriffe "airborne particles" und "airborne microbes" verwendet.(135)

Von KANZ (61, 62, 68, 69) stammen die Begriffe "Primäre Luftkeime" und "Sekundäre Luftkeime".

Primäre Luftkeime

Die Luft, die in dem Raum kontrolliert über die Klima- oder Lüftungsanlage eventuell auch unkontrolliert über Türen und Fenster einströmt, gilt als möglicher Träger von "primären Luftkeimen". Durch eine entsprechende dreistufige Filterung (23, 103) wie es für Räume mit hohen hygienischen Anforderungen verlangt wird, ist es möglich, die angesaugte Frischluft so zu filtern, daß sie als praktisch keimfreie Luft in den Raum eingeführt werden kann. (85, 86)

Sekundäre Luftkeime

Diese haben nichts mit den Keimen in der Zuluft der Klimaanlage zu tun, sondern werden in der Regel als Kontaktkeime eingebracht, im Raum losgelöst und in die Luft gewirbelt und können somit "sekundär" zu Luftkeimen werden.
Das eigentliche hygienische Problem stellen bei ordnungsgemäßer Lüftung nicht die primären Luftkeime dar, sondern ausschließlich die sekundären Luftkeime. (73, 163, 194)

Nachweis der Keime

Bei allen Methoden, wie u.a. in (33, 96, 127, 132) beschrieben erfolgt der Nachweis von Luftkeimen in zwei Stufen.

1. Stufe - Auffangen der Keime

Besonderes Augenmerk ist auf die Probennahmetechnik zu legen, da aus der Literatur bekannt ist, daß Abweichungen zwischen Strömungsgeschwindigkeiten oder Richtung der Luft und der Probennahme Verfälschungen der Resultate bringen können. (138)
Die angesaugten Luftmengen müssen bestimmt werden können.

2. Stufe - Kultivierung der Keime

Die Kultivierung der gesammelten Keime erfolgte auf einem geeigneten Nährmedium. Nach abgeschlossener Kultivierung wurde durch Auszählen der gewachsenen Kolonien die in der Luft vorhandenen Keimkonzentration ermittelt.

3.4.2.1 Benutzte Verfahren

Man unterscheidet zwei verschiedene Aufprallverfahren: Das Auffangen der Keime auf festen Nährböden (Impaction) und das Auffangen der Keime in Flüssigkeiten (Impingement)(17, 138).

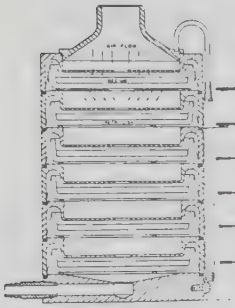
3.4.2.1.1 Slit-Sampler

Der von uns verwendete Slit-Sampler wird von der Firma C. F. Casella Ltd. in London hergestellt. Der Luftstrom wird durch einen schmalen Schlitz (0,3 x 28 mm) angesaugt, dabei stark beschleunigt und mit einer Geschwindigkeit von ca. 40 m/sec auf eine Agar-Platte aufgeblasen, welche sich ca. 2 mm unterhalb der Schlitzöffnung befindet. Die Entfernung Düse zu Platte und Umdrehungsgeschwindigkeit ist regulierbar. Durch die Rotation werden die mit der angesaugten Luft auf die Platte geschleuderten Keime sukzessive über die ganze Platte verteilt. Bei einem konstanten Unterdruck wird pro Minute 30 Liter Luft angesaugt. Bei der Untersuchung ergaben sich für den Slit-Sampler zwei wesentliche Vorteile:

1. der Geräteaufwand ist relativ gering und
2. läßt sich aufgrund der Drehung der Platte eine zeitliche Verteilung der Keimkonzentration im Verlaufe einer Probenahme ermitteln.

3.4.2.1.2 Andersen-Sampler

Der Andersen-Sampler der Firma Andersen-Sampler in Provo, Utah, USA, beruht auf dem Prinzip eines Kaskaden-Impaktors. Durch ein System von sechs übereinander angeordneten Metallsieben werden die Partikel nach Größen getrennt und auf jeweils darunter liegende Agar-Platten aufgeschleudert. Jede Siebplatte verfügt über 400 Löcher, deren Durchmesser von der obersten bis zur untersten Stufe kontinuierlich abnimmt.



Stufe	Lochdurchmesser in mm	Luftgeschwindigkeit m/sec	Partikelgrößen µm
1	1,18	1,08	> 8
2	0,91	1,80	5 - 10
3	0,71	2,97	3 - 6
4	0,53	5,28	2 - 4
5	0,34	12,78	1 - 2
6	0,25	23,29	> 1

Abb.: Andersen-Sampler (Abbildung aus (17))

Aufgrund der Siebgröße sedimentieren lungengängige Partikel hauptsächlich auf den Stufen 3 bis 6. Das Gerät erfaßt 28,3 Liter Luft pro Minute.

Anreicherung in Flüssigkeiten - Impingement

3.4.2.1.3 Glass-Impinger (173)

Wir verwendeten den All-Glass-Impinger von der Firma All-Glass Inc., Vineland, New York. Durch ein bis zur Kapillaröffnung sich verjüngendes Glasrohr werden die Luftkeime in ein Glasgefäß mittels Pumpe angesaugt. Die Keime prallen auf eine Flüssigkeitsoberfläche (Pufferlösung) und werden in der Flüssigkeit gesammelt. Der Luftdurchlaß beträgt 12,5 Liter Luft pro Minute. Die Weiterverarbeitung der Nährflüssigkeit erfolgte mittels Membranfiltration. (166)

FILTRATIONSMETHODE

3.4.2.1.4 Gelatine-Membranfilter - Sartorius (143, 152, 166)

Als Filtrationsmethode für die Luftkeimzahlbestimmung verwendeten wir Gelatinefilter SM 12652 und das Gerät COLLECTRON SM 16711 der Firma Sartorius, Göttingen. Aufgrund der technischen Möglichkeiten sind zehn Untersuchungen hintereinander durch einfaches Aufschrauben der Gelatinemembranfilterhalterung in kurzer Zeit möglich. Bei einer

Ansaugleistung von 1800 Litern pro Stunde wurden bei den Untersuchungen entweder 20 Minuten = 600 Liter angesaugt oder 5 Minuten = 150 Liter. Durch Einstellung der geeigneten Ansauggeschwindigkeiten kann auch im LAMINAR Flow isokinetisch gearbeitet werden, was mit den anderen Geräten nicht möglich ist.

3.4.2.1.5 Sedimentation

Zusätzlich zu den oben genannten Meßverfahren wurden sedimentierende Keime mit sog. Sedimentationsplatten aufgefangen. Diese offenen Platten wurden für zwei Stunden in unterschiedliche Höhe exponiert, um auf diese Weise sedimentierfähige Luftkeime zu erfassen.

3.4.2.2 Meßpositionen

Für die Messungen der Zuluft wurden die Meßsonden (Partikelzählgerät und Keimsammelgerät) jeweils max. 2 cm vor dem Zuluftaustritt in Stellung gebracht.
Die Messungen im Raum wurden für Raummittenmessungen in einer Höhe von 1 m bis 1,20 m durchgeführt. Weitere Messungen wurden bei verschiedenen Maschinen und Geräten so vorgenommen, daß die Region untersucht wurde, bei der das jeweilige Produkt offen der Raumluft oder einem möglichen Kontaminationsrisiko ausgesetzt war.

3.4.2.3 Meßdauer- und Meßwertberechnungen pro m^3 Luft

Die Meßdauer pro Messung betrug normalerweise jeweils fünf Minuten. Der Luftdurchsatz der verwendeten Geräte weist jedoch entsprechend ihrer Pumpenleistung unterschiedliche Minuten-Volumina-Werte auf:

Luftdurchsatz:	Royco-Particle-Counter	28,3 l/min
	Slit-Sampler	30,0 l/min
	Andersen-Sampler	28,3 l/min
	Sartorius	30,0 l/min

Für die Bestimmung der Keim- und Partikelzahl pro m^3 Luft wurde der Mittelwert der einzelnen Messungen hintereinander und an gleicher Stelle auf $1 m^3$ errechnet.

Pathogene Keime sind keine konstante Größe, so daß eine Hochrechnung auf 1 m³ falsche Ergebnisse zeigen würde. Die Zahl der pathogenen Keime bezieht sich lediglich auf die durchgesaugte Luftmenge, d.h. bei einer Meßdauer von 5 Minuten z.b. auf 5 cubicfeet = 145,5 l, bzw. 150 l.

3.4.3. Kontaktkeimuntersuchungen

Um die Ausgangspunkte für die Entstehung sekundärer Luftkeime (Staub) zu ermitteln, wurden Abklatschuntersuchungen mittels Agarflex-Kulturen nach KANZ (29) vorgenommen. Die Agarflex-Kulturen mit einer Fläche von 75 cm² ergeben ein topographisches Bild der abgeklatschten Fläche.

3.4.4. Nährböden

Als Nährböden wurde Universalnährböden, Nähragar Standard I-Merck verwendet. Bebrütung 48 Stunden bei 37°C.
Für Abklatschuntersuchungen an Flächen, die mit Desinfektionsmitteln behandelt wurden, verwendeten wir Universalnährböden mit Enthemmungsmittel (Tween 80, Saponin, Histidin).

3.4.5. Phagenlysotypie

Phagen wirken spezifisch gegen bestimmte Bakterienarten bzw. -typen und können daher zur Identifizierung und Typisierung von Erregern verwendet werden (Lysotypie). Wir verwendeten diese Untersuchungsmethode um z.B. Staphylokokken näher identifizieren zu können, um notwendige Maßnahmen auf die richtige Person zu konzentrieren (Seite 93).

3.4.6. Nachweis der Mikroorganismen

Der Begriff "Keimzahl" bedeutet grundsätzlich die Zahl der koloniebildenden Einheiten (KBE), die auf festen Nährböden gewachsen sind. Der Einfachheit halber werden im folgenden die KBE nur noch als Keime bezeichnet. Unter "Gesamtkeimzahl" wird die Zahl an aerob gewachsenen KBE, ohne Unterscheidung der Keimart verstanden. Hefen und Pilze sind eigene Mikroorganismen, die neben den Bakterien jeweils eigens genannt werden und somit nicht in der Gesamtkeimzahl erscheinen.

4. Ergebnisse

4.1 Weiße Zone

4.1.1 Ampullenstation/Ansatzraum

Wie auf Seite 18 beschrieben, wurde im Ansatzraum die Lösungen für die Injektionsflüssigkeiten hergestellt. Das Wasser für Injektionszwecke wird hier in der entsprechenden Anlage hergestellt, um ohne große Leitungswege das Wasser zur Verfügung zu haben.
Manipulationen wie Auswiegen der Wirkstoffe, Lösen und Filtrieren werden hier durchgeführt.
Messungen, die zur gleichen Zeit durchgeführt wurden haben die gleiche Nummer.
Die Ergebnisse sind in

Tabelle 2 : Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen (Slit) auf Seite 27
Tabelle 3 : Meßwerte GKZ-Andersen-Sampler auf Seite 28
Tabelle 4 : Sedimentationsplatten auf Seite 28
Tabelle 5 : Agarflexkulturen auf Seite 29

zusammengefaßt.

4.1.1 Ampullenstation/Ansatzraum

Raumtemperatur : 24°C
rel.Luftfeuchte : 53 %

Messungen

Meßpositionen: Die Zuluft wurde jeweils 2 cm vor dem seitlichen Zuluftaustritt am Austritt 1 und 2 in 2.60 m Höhe gemessen.
Die Raummitte-Messung wurde in 1 m Höhe beim Umlaufverdampfer durchgeführt.

- o Zuluft 1 (synchron mit Raummittemessungen)
  - 5 Partikelmessungen (Messung Nr. 1-5)
  - 5 Keimzahlmessungen (Slit)(Messung Nr. 1-5)
- o Raummitte bei Umlaufverdampfer
  - 4 Keimzahlmessungen (Slit) (Messung 1,3,4,5)
  - 2 Keimzahlmessungen (Andersen) (1+5)

o Zuluft 2 (synchron mit Raummitte)
- 5 Partikelmessungen (6-10)
- 5 Keimzahlmessungen (Slit)

o Raummitte
- 5 Partikelmessungen (11-15)
- 5 Keimzahlmessungen (Slit)
- 3 Keimzahlmessungen (Andersen)

Sedimentationsplatten wurden 5 aufgestellt. Agarflexkulturen wurden 29, davon 6 am Personal, angelegt.
Bei allen Messungen war eine geringe Aktivität der anwesenden Personen (Abfüllen von Substanzen, Fahren von Kannen)

Tabelle 2: Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen (GKZ)/Ansatzraum

Messung Nr.	Beginn Uhrzeit	Anw. Personen	Partikel/m^3 >3/um - Zuluft -	Partikel/m^3 >5/um - Zuluft -	GKZ/m^3 - Zuluft -	GKZ/m^3 Slit -Raummitte-	GKZ/m^3 Andersen -Raummitte-
1	10^{01}		7	0	0	107/1 St[1)]	77
2	10^{06}		21	0	0	-	
3	10^{12}	5	28	7	1	73	
4	10^{18}		154	49	13	120	
5	10^{24}		7	7	0	107/5 St[2)]	133
6	10^{37}		28	7	7		
7	10^{42}	7	7	0	0		
8	10^{49}	(2 Prod.)	14	0	7		
9	10^{54}		14	7	0		
10	11^{00}		21	21	0		
11	11^{04}		2892	969		47	35
12	11^{20}	5	3854	962		60/1 Pe+[3)]	
13	11^{26}		5862	1706		73	56
14	11^{31}	3	5904	1923		73	
15	11^{37}		5356	1650		93	239

Erläuterungen zu Tabelle 2

1) Staph.aureus, koagulase positiv (Staph.aureus, koag. pos. Pe-) (obligat pathogen), Penicillin resistent, in 150 l Luft)

2) Staph.aureus, koagulase negativ (Staph.aur. koag. neg.) (potentiell pathogen), in 150 l Luft

3) Staph.aureus, koagulase positiv, (Staph.aur. koag. pos. Pe+) (obligat pathogen), Penicillin empfindlich, in 150 l Luft.

Tabelle 3: Meßwerte Ansatzraum-Andersen-Sampler

Messung Nr. / Raummitte	Platten-Nr. 1	2	3	4	5	6	Gesamtkeimzahl/141,5 l	Gesamtkeimzahl/m^3
1	0	9	1	0	1	0	11	77
5	8	6/3Pe+ [3)]	2	2	1	0	19	133
11	2	2	1	0	0	0	5	35
13	1	3/1St- [2)]	1	2	0	1	8	56
15	11	9	7	2	4	1	34	239

Erläuterungen der Meßpositionen siehe Seite 26/27, Legende wie bei Tabelle 2 oben.

Tabelle 4: Ansatzraum Sedimentationsplatten

Die Sedimentationsplatten wurden von 10^{45} - 12^{45} Uhr exponiert.

Nr.	Exposition	Höhe in m	Gesamtkeimzahl
1.	Arbeitstisch	1,2	4
2.	Tisch neben Waage	1,2	6
3.	Fenstersims	1,0	1
4.	Arbeitstisch	1,2	5
5.	Spültisch	1,2	11

4.1.1 Ansatzraum

Tabelle 5: Agarflexkulturen

Nr.	Abklatsch von	Gesamt-keim-zahl	Pathogene Keime An-zahl	Keimart
1	Entstaubungsmatte/Eing.	280	7	6 Enterobacter,1 Staph. aur.koag.pos. Pe+
2	Fußboden nach Eingang	83		
3	Fußboden/Raummitte	9		
4	Tisch, Arbeitsfläche	22	2	Staph.aur. Pe-
5	Edelstahlspüle, naß	9		
6	dto, naß	14		
7	Becherglas, innen	0		
8	pH-Meter-Sonde, naß	292	71 45	Klebsiella, sowie Enterobacter Pseudomonas aerug.
9	Ansatz-Behälter bei Öffnung	17		
10	Schrubber-Borsten, trocken	43		
11	Abfallbehälter, Oberfl.	8		
12	Edelstahlbehälter	41		
13	Tank, Oberfläche	4		
14	Fußboden vor Abzug	37		
15	Putzlumpen, feucht	6475	~5000	Enterobacter
16	Bürste	0		
17	Schwamm (scotch-britt)	2		
18	Putz/Trockentuch	4		
19	Putzeimer innen, feucht	13		
20	Transportwagen, Räder	31		
	Personal			
21	Person, re.Hand 5 Min. vorher desinfiz.	0		
22	Kittel,Oberfl. 1 Tag getragen	55	3	Staph.aur.koag.pos. Pe+
23	Mundmaske innen	3510	1	
24	Mundmaske außen	400	50	Staph.aur.koag.neg.
25	Schuhrücken	800	5	

4.1.1.2 Ansatzraum/Schleuse

Aufgrund der Ergebnisse der Agarflexkulturen Nr. 1-3, 14, Tabelle 5, Seite 29, wurde die Effektivität der Fußmatten überprüft.
Die Untersuchungen wurden an der Matte zum Ansatzraum durchgeführt. Die Matte war eine Unimat^{R} der Fa. Unichem/Frankfurt mit den Maßen 122x110 cm. Die Matte besteht aus 12 Lagen eines imprägnierten Gewebes (Haftmatte). Die Entfernung der Lagen erfolgte maximal 1-2 mal wöchentlich, wobei der Grad der optischen Verschmutzung Anlaß zum Abreißen der obersten Lage gab.
Das Personal mußte vor der Matte die Schuhe wechseln, die nur für den "weißen" Bereich benutzt werden durften. Vor Betreten des Ansatzraumes wurden die Schuhsohlen mit Buraton^{R} liquid angesprüht.

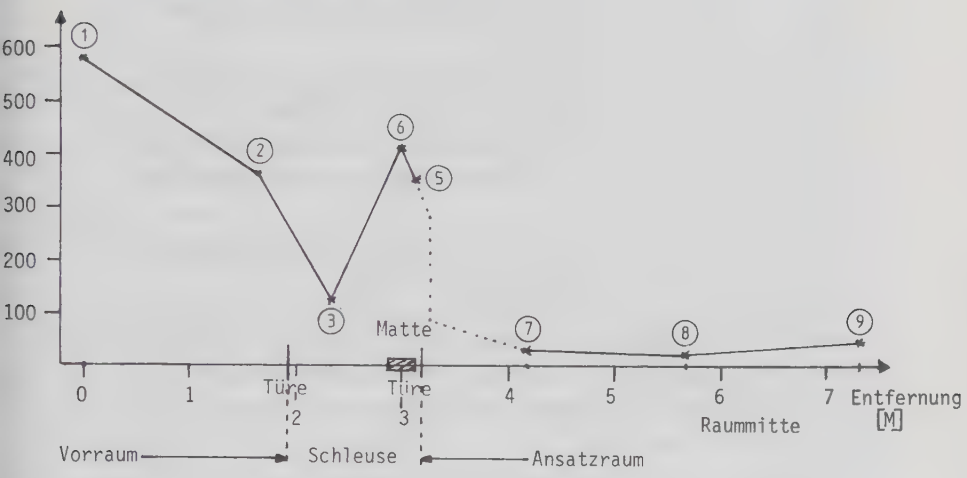
Durchführung:
Ohne besondere Vorankündigung, um spezielle Desinfektionsmaßnahmen zu vermeiden. Im untersuchten Bereich arbeiteten 2 Personen.

Methode
Abklatsch-Methode nach KANZ, Standard I-Nähragar Merck mit Enthemmer (vorhandene Desinfektionsmittel) wie auf Seite 25 beschrieben.

Tabelle 6: Agarflexkulturen

Abklatsch Nr.	Meßstelle	Anzahl der Keime
1	Vorraum 3 m vor Matte	578
2	Vorraum 1,60 m vor Türe	362
3	Schleuse 0,9 m vor Türe	136
4	Schuhe von Arbeiter (Rasenwachstum)	nicht zählbar
5	Matte, rechts	352
6	Matte, mitte	413
7	Ansatzraum, 1,0 m nach Türe	30
8	Ansatzraum, 2,5 m nach Türe	22
9	Raummitte	49
10	2. Matte bei Raummitte	376

Grafik 1: Effektivität der Fußmatte



Die Meßwerte der Keimzahlen sind in Tabelle 5 (S.30) aufgeführt und wurden bei den einzelnen Meßpunkten in Grafik 1 auf der Ordinaten in ca. Maße umgeformt.

Ergebnis:

Sowohl anhand der Zahlen, als auch an der graphischen Darstellung kann der Verdünnungseffekt der Schleuse gezeigt werden.
Durch den Klebeeffekt der Fußmatte waren auf dieser erhöhte Keimzahlen nachzuweisen.
Der Vorraum wurde mit "normalen" Schuhen betreten und durch die Putzfrauen gereinigt und zeigte höhere Keimzahlen (bis 578) als der Ansatzraum, der nur mit speziellen Schuhen betreten und vom Produktionspersonal gereinigt und desinfiziert wurde.

4.1.2 Ampullenstation/Abfüllraum

Wie auf Seite 18 beschrieben, werden im Abfüllraum die Aufbrennampullen auf 4 Maschinen befüllt.
Das Personal gelangt in diesen Abfüllraum nur über eine Schleuse aus der grauen in die weiße Zone. Die hierbei zwingend vorgeschriebenen Maßnahmen (Waschen, Umkleiden etc.) nennt man in der Pharmazie "Umwandlung", das bedeutet das Wechseln von einer Reinheitsklasse in die andere.
Das Untersuchungspersonal mußte sich selbstverständlich vor diesen Messungen auch dieser "Umwandlung" unterziehen.
Das Abfüllgut gelangte über direkte Leitungen an die Abfüllmaschine; die Aufbrennampullen über einen getrennten Vorbereitungsraum in Edelstahlbehälter auf einer Röllchenbahn und einer damit verbundenen "Materialschleuse" in den Bereich der Abfüllmaschinen.
Die Ergebnisse sind in

Tabelle 7 : Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen (Seite 34)und
Tabelle 10 Seite 36
Tabelle 8 : Meßwerte GKZ-Andersen-Sampler (auf Seite 35)
Tabelle 9 : Sedimentationsplatten (auf Seite 35)
Tabelle 12 : Agarflexkulturen (auf Seite 38)

zusammengefaßt.

4.1.2 Ampullenstation/Abfüllraum

Raumtemperatur : 25°C
rel.Luftfeuchte: 40 %

Messungen

Meßpositionen: Die Zuluft wurde an zwei von insgesamt fünf an der Decke angebrachten Einlässen in 2,50 m Höhe gemessen.
Die Raummitte-Messung wurde jeweils in 1 m Höhe zwischen Abfüllmaschine 2 und 3 gemessen.
Insgesamt waren 4 Maschinen vorhanden, die in Linie aufgestellt waren.
An Abfüllmaschine 4 wurde in dem Bereich gemessen, in dem zur gleichen Zeit Ampullen befüllt wurden.

- o Zuluft 5
  - 5 Partikelmessungen (Messung Nr. 1-5)
  - 5 Keimzahlmessungen (Slit) (Messung Nr. 1-5)
- o Zuluft 3
  - 5 Partikelmessungen (Messung Nr. 18-22)
- o an Abfüllmaschine 4
  - 5 Keimzahlmessungen (Slit)
- o an Abfüllmaschine 2
  - 1 Keimzahlmessung (Slit)
- o an Abfüllmaschine 3
  - 1 Keimzahlmessung (Slit)
  - 1 Messung mit Impinger
- o Raummitte zwischen Abfüllmaschine 2 und 3 nach Abfüllung
  - 5 Keimzahlmessungen (Slit)
  - 5 Keimzahlmessungen (Andersen)
- o Raummitte zwischen Abfüllmaschine 2 und 3 während der Abfüllung
  - 5 Partikelmessungen
  - 5 Keimzahlmessungen (Slit)
- o 7 Sedimentationsplatten
- o 30 Agarflexkulturen

4.1.2 Abfüllraum

Tabelle 7: Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen

Messung Nr.	Beginn Uhrzeit	Meßstelle	Anwes. Perso - nen	Partikel >3/um	Partikel >5/um	Gesamtkeimzahl/m³ SLIT	GKZ/m³ Andersen
1	9^{57}	2 cm vor	8	84	56	13	
2	10^{08}	Zuluft 5	davon	140	44	13	
3	11^{20}	Höhe	4 Prod.	42	28	0	
4	11^{27}	2,50 m		42	7	0	
5	11^{35}			35	7	0	
6	10^{24}	an Abfüll-				53	
7	10^{35}	maschine				47	
8	10^{41}	4 - Pro-	8			47	
9	11^{00}	duktion				33	
10	11^{05}	Abfüllbe- reich Höhe 0,9 m				0	
11	11^{30}	Abfüllbe- reich "Spülen"	6			127	
12	11^{35}	Abfüll- bereich nach Prod.	6			20	
13	11^{47}	Raum-				53	56
14	12^{00}	mitte				107	84
15	12^{10}	Höhe 1,0m	3			127	56
16	12^{22}					107	77
17	12^{33}					53	70
18	12^{11}	2 cm vor		21	14	7	
19	12^{19}	Zuluft 3		7	0	7	
20	12^{24}	Höhe	3	56	7	13	
21	12^{32}	2,50 m		42	14	0	
22	12^{37}			91	35	7	

4.1.2 Abfüllraum

Tabelle 8: Meßwerte Luftkeimzahlen (Andersen-Sampler)

Messung Nr.	Platten-Nr. 1	2	3	4	5	6	GKZ 141,5 l	GKZ/ m³
13	7	1	0	0	0	0	8	56
14	3/1 St[1)]	4	0	3	1	1	12	84
15	4	2	1	0	0	1	8	56
16	6	0	1	3	0	1	11	77
17	2	3	2	1	1	1	10	70

1) Staph.aur.koag.neg. in 141,5 l Luft

Erläuterung der Meßpositionen siehe Seite 34.

Tabelle 9: Sedimentationsplatten Abfüllraum

a)

Nr.	Exposition	Zeit	Höhe in m	Gesamtkeimzahl
1	Röllchenbahn Anfang	10^{00}-12^{00}	0,4	6
2	Röllchenbahn Ende		0,4	3
3	auf Abfüllmaschine		1,5	7
4	Fußboden vor Schleuse		0	14
5	Fußboden vor Eingangstür		0	131

b) Vorbereitungsraum

6	über Röllchenbahn	10^{45}-12^{45}	1,0	18
7	unter Röllchenbahn/Fußboden		0	27

Da bei den Werten der Tabelle 7 auf Seite 34 die Messung der Raumumluft in Raummitte nicht erfaßt wurde, holten wir dies 2 Tage später nach. Auch hier wurde wiederum darauf geachtet, daß die auf Seite 32 beschriebene Umwandlung durch das Untersuchungspersonal vollzogen wurde.

4.1.2 Abfüllraum

Raumtemperatur : 24°C
rel.Luftfeuchte : 51 %

Tabelle 10: Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen Raumluft

Messung Nr.	Beginn Uhrzeit	Meßstelle	Anwes. Personen	Partikel/m^3 >3/um	>5/um	GKZ/m^3 Slit
1	11^{00}	Raummitte,zwischen Abfüllmaschine 2 und 3, in Betrieb	6 (4 Prod.)	9793	5223	107
2	11^{08}	wie bei 1, Ende der Produktion 11^{11}	ab 11^{12} 4	7280	3299	127
3	11^{14}	zwischen Abfüllmaschine 2 und 3 Reinigung der Maschinen durch Spülen	4	2703	906	67
4	11^{23}			1966	667	60
5	11^{29}			3482	1439	80

Zu den üblicherweise durchgeführten Untersuchungen wurde im Bereich der Ampullenstation mit dem auf Seite 23 beschriebenen Sartorius-Gerät Untersuchungen durchgeführt.
Zum einen ist ein Messen im Laminar-Flow mit den anderen Geräten nicht möglich, zum anderen konnte für "kritische" Stellen der gesamte Meßkopf vorher sterilisiert werden.

Tabelle 11: Keimzahlbestimmung mit Sartorius-Gerät

Messung Nr.	Beginn Uhrzeit	Mess-stelle	Anwes. Personen	anges. Luftmenge in l	GKZ/ m^3
1	$8.^{40}$	Abfüllmaschine Laminar-Flow	3	600	0
2	$9.^{10}$	wie 1 ohne LF	3	600	25
3	$9.^{35}$	Personalschleuse Höhe 0,9 m	1	600	31
4	$10.^{30}$	Personalschleuse Höhe 0,5 m	1	600	10
5	$11.^{00}$	Ansatzraum, neben Waage, Höhe 1,5 m	3	150	13
6	$11.^{35}$	wie 5	3	600	42
7	$12.^{30}$	Ansatzraum, neben großer Waage, Höhe 0,5 m	2	150	44
8	$13.^{45}$	wie 7	3	600	7
9	$14.^{15}$	vor Destillationsgerät Höhe 0,5 m "Husten"	2	150	40
10	$14.^{30}$	wie 9	2	600	12

4.1.2 Abfüllraum

Tabelle 12: Agarflexkulturen (Personal)

Nr.	Abklatsch von	Gesamtkeimzahl	Pathogene Keime Anzahl	Keimart
	Person 1			
1	rechte Hand	2		
2	Kopfhaube	5		
3	vorstehende Haare	1		
4	Mundmaske, innen	3600	1	Staph.aur.koag.pos.Pe-
5	Mundmaske, außen	185		
	Person 2			
6	Kittel in Achselhöhle	3		
7	re.Hand,n.5 Min.desinf.	34		
8	Mundmaske, innen	2000	200	Staph.aur.koag.neg.
9	Mundmaske, außen	18		
10	Schuhrücken	0		
	Person 3			
11	Strümpfe, Wolle	0		
12	Maske, außen	1		
	Person 4			
13	Strümpfe, Wolle	13		

Um die Kontaktkeimsituation im Bereich des Abfüllraumes näher zu untersuchen, wurden im Abfüllraum, der nach Produktion mit 3 UV-Strahlern bestrahlt wurde, und in der dazugehörenden Schleuse mit Vorraum wie auf Seite 18 beschrieben, weitere 17 Agarflexkulturen abgeklatscht, und zwar in diesem Fall nicht von Personen, sondern von Gegenständen z.B. Geräten, Fußboden, Fenstersimsen etc., um hier den Grad der Kontamination festzustellen (Tab.13).

Tabelle 13: Agarflexkulturen

Nr.	Abklatsch von	Gesamtkeimzahl
Abfüllraum		
1	Fußboden	3
2	Oberfläche Maschine	4
3	dto	12
4	Oberseite UV-Strahler 1	0
5	UV-Strahler 2	1
6	Fenstersims (zum Gang)	27
7	Abfüllmaschine 2 innen	1
8	Oberfläche Sterilisator	6
9	Fenstersims (zum Ansatzraum)	6
Schleuse		
10	Fußboden	43
11	Schuhablage ("weiße Schuhe")	5
12	Schuhablage (norm.Schuhe)	5
13	Waschbecken (vord.Rand)	14
14	Kittel, grün (aufgehängt)	41
Schleusenvorraum		
15	Duschbecken (Boden)	massenhaft
16	Fußboden	2050
17	Handtuch	massenhaft

Pathogene Keime wurden nicht nachgewiesen.
Der Nachweis von anaeroben Sporenbildnern durch das Impingement-Verfahren (wie auf Seite 23 beschrieben) über den zur Füllung geöffneten Ampullen in der Abfüllmaschine verlief negativ.

4.1.3 Beurteilung der weißen Zone

Die auf Seite 17 definierte und auf Seite 18 beschriebene weiße Zone läßt sich aufgrund der Ergebnisse wie folgt beurteilen:

1. Zuluft: Meßergebnisse Tabelle 2, Seite 27; Tabelle 7, Seite 34.

Tabelle 14:

4.1.3.1 Partikelzahlen

	Ansatzraum		Abfüllraum	
	Partikelzahlen/m^3			
	>3 µm	>5 µm	>3 µm	>5 µm
1	7	0	84	56
2	21	0	140	44
3	28	7	42	28
4	154	49	42	7
5	7	7	35	7
6	28	7	21	14
7	7	0	7	0
8	14	0	56	7
9	14	7	42	14
10	21	21	91	35

Im Ansatzraum wurden die Messungen 1-5 (Tabelle 2, S.27, Nr.1-5) am Luftaustritt 1, Messungen 6-10 (Tabelle 2, S.27,Nr.6-10) am Austritt 2 gemessen.
Im Abfüllraum wurden die Messungen 1-5 (Tabelle 7, S.34, Nr.1-5) am Zuluftaustritt 5, Messungen 6-10 (Tabelle 7, S.34, Nr. 18-22) gemessen.
Wie auf Seite 24 beschrieben wurden die Zuluftmessungen jeweils 2 cm vor den Austritten gemessen. Diese waren mit HOSCH-Filtern (Hochleistungs-Schwebstoff-Filter) versehen, die einen Abscheidegrad von 99,97 % besitzen.

In der Zuluft des Ansatzraumes bewegten sich die Partikelzahlen von 7-154 Partikel, im Abfüllraum von 7-140 Partikel größer 3/um. Die in Tabelle 60, Seite 110 aufgeführten Partikelzahlen für die Reinheitsklassen, werden von der Zuluft in der weißen Zone so erreicht, daß die Zuluft der VDI-Reinheitsklasse 4 entspricht, die maximal $3 \cdot 10^2$ Partikel > 5/um zuläßt.

Tabelle 15:

4.1.3.2 Keimzahlen Meßergebnisse Tabelle 2, Seite 27; Tabelle 7, Seite 34

1. Zuluft

	Ansatzraum		Abfüllraum	
1	10^{01}	0	9^{57}	13
2	10^{06}	0	10^{08}	13
3	10^{12}	1	11^{20}	0
4	10^{18}	13	11^{37}	0
5	10^{24}	0	11^{35}	0
6	10^{37}	7	12^{11}	7
7	10^{42}	0	12^{19}	7
8	10^{49}	7	12^{24}	13
9	10^{54}	0	12^{32}	0
10	11^{00}	0	12^{37}	7

Die im Ansatzraum und Abfüllraum ermittelten Partikelzahlen und Keimzahlen an 4 verschiedenen Luftaustritten weisen in den Tabellen 13 und 14 nur geringfügige Unterschiede auf. Diese sind auf die Meßpositionen und Meßmethoden zurückzuführen und lassen keine graduell unterschiedliche Bewertung der Zuluftqualität zu.

Die Größenordnung der Keimzahlen von 0-13 ergibt für die Zuluft des konventionellen Sterilraumes fast die Werte der Laminar-Flow-Einheiten (max. 10 Keime/m^3) und entspricht voll den Anforderungen der auf Seite 110 aufgeführten VDI-Reinheitsklasse 4.

2. Raumluft

Bei den Ergebnissen der Raumluftmessungen ist zu berücksichtigen, daß sowohl die Anzahl der Personen als auch die Tätigkeiten des Personals nicht konstant waren.
Außerdem entsprechen die Ergebnisse nicht der "normalen" Produktion, da bis zu 5 Untersuchungspersonen zusätzlich die Meßwerte beeinflußt haben.

Tabelle 16: 2.1 Partikelzahlen Meßergebnisse Tabelle 2, Seite 27; Tabelle 10, Seite 36

	Ansatzraum		Abfüllraum	
	>3/um	>5/um	>3/um	>5/um
1	2892	969	9793	5223
2	3854	962	7280	3299
3	5862	1706	2703	905
4	5904	1923	1966	667
5	5356	1650	3482	1439

Die Messung der Partikelzahlen im Ansatzraum (Tabelle 2, S. 27, Nr.11-15) wurde wie auf Seite 26 beschrieben beim Umlaufverdampfer in 1 m Höhe durchgeführt, da hier die theoretische Kontamination der Ansatzlösung erfolgen könnte.
Die Messungen im Abfüllraum (Tabelle 10, S. 36, Nr.1-5) wurden vorwiegend im Bereich der Abfüllmaschinen vorgenommen. Sie erfolgten in zeitlicher Folge an 3 Maschinen sowie in der Raummitte zwischen zwei Abfüllmaschinen. Die Messungen erfaßten einen Ausschnitt aus dem Produktionsablauf, sowie Beendigung der Produktion und anschließender Spülung der Maschinen.

Die Partikelzahl ist nur ein Parameter der Beurteilung der Qualität der Lufthygiene und ist sehr vielen Störfaktoren unterworfen.
Wie auf Seite 113 beschrieben, wurden immer wieder Versuche und Angaben von Relationen Partikelzahl zu Keimzahl gemacht, die jedoch so starken Schwankungen unterworfen sind, daß weder eine Korrelation Partikel-/Keimzahl, noch eine ausschließliche Bewertung der Partikelzahl als sinnvoll anzusehen ist.
Das weitaus größere Risiko für das Produkt als die Partikelzahl, stellt der Keimgehalt der Luft dar. Deshalb wurde auch bei den Messungen darauf besonderen Wert gelegt, um eine mögliche Gefährdung durch Keime zu erfassen.

Der Keimgehalt der Raumluft schwankt zwischen 0 und 127 Keimen/m^3 (Tab.10,S.36; Tab.11,S.37), und bewegt sich damit in einem Bereich, der von verschiedenen Autoren für vergleichbare Räume angegeben wird (LITONSKI (103), GAY (32)). WALLHÄUßER (189) gibt als Richtlinien für die Luftkeimzahl von konventionellen Sterilräumen unter 50 Keimen/m^3 an. Allerdings sind diese Werte für den Ruhezustand angegeben, so daß die gefundenen Werte sowohl im Ansatzraum als auch im Abfüllraum durchaus mit den üblichen Hygienestandards zu vergleichen sind. Auch im Vergleich zu den von RUSSENBERGER (198) beschriebenen Werten bei verschiedenen Tätigkeiten des Personals, lagen die gefundenen Werte in einem beachtlich niedrigen Bereich.
Während der Abfüllung ergaben die Messungen einen konstant niedrigen Keimgehalt ($\bar{m}$ = 36 Keime/m^3)(Tabelle 7, S.34, Nr.6-10), der sich nach Beendigung der Produktion und anschließender Reinigung (Tabelle 7, S.34, Nr. 11,12) nur geringfügig erhöhte.
Die Meßwerte der Tabelle 10, S.36, Nr.1 und 2 im Vergleich zu Nr.3, 4 und 5, die nach der Produktion durchgeführt wurden, weisen sogar darauf hin, daß die Gesamtkeimzahl hier nicht durch die Art der Tätigkeit, sondern durch die Anzahl der im Raum befindlichen Personen beeinflußt wird.

Tabelle 17: 2.2 Keimzahlen/Raumluft

Meßergebnisse Tabelle 2, Seite 27; Tabelle 3, Seite 28; Tabelle 7, Seite 34; Tabelle 8, Seite 35; Tabelle 9, Seite 35; Tabelle 10, Seite36

	Ansatzraum			Abfüllraum		
		Slit	Andersen		Slit	Andersen
1	10^{01}	107	77	10^{24}	53	
2	10^{12}	73	-	10^{35}	47	
3	10^{18}	120	-	10^{41}	47	
4	10^{24}	107	133	11^{00}	33	
				11^{05}	0	
5	11^{04}	47	35			
6	11^{20}	60		11^{30}	127	
7	11^{26}	73	56	11^{35}	20	
8	11^{31}	73		11^{47}	53	56
9	11^{37}	93	239	12^{00}	107	84
				12^{10}	127	56
10				12^{22}	107	77
11						
12				12^{33}	53	70
13	Messung Nr. 1-5, Tabelle 10, Seite 36			11^{00}	107	
14				11^{08}	127	
15				11^{14}	67	
16				11^{23}	60	
17				11^{29}	80	

Die in Tabelle 17, Seite 44 gegenübergestellten Meßwerte des Slit-Samplers und des Andersen-Samplers ergaben für vergleichbare Meßpunkte ähnliche Meßergebnisse.
Im Unterschied zum Slit-Sampler, kann mit dem Andersen-Sampler wie auf Seite 23 beschrieben eine Größenerfassung der keimbeladenen Partikel erfolgen und daraus das mögliche Risiko erfaßt werden.
So wurden in Tabelle 3, Seite 28 die pathogenen Keime auf Platten Nr.2 (Partikelgröße 5-10 µm), in Tabelle 8, Seite 35 bei Messung Nr.14 auf Platte Nr. 1 (Partikelgröße > 8 µm) gefunden.

Pathogene Luftkeime

Pathogene Keime wurden vereinzelt nur bei Raummitte - Messungen gefunden.
So in Tabelle 2, Seite 27 , Messung Nr.1, 5 und 12
Tabelle 3, Seite 28 , Messung Nr. 5 und 13
Tabelle 8, Seite 35 , Messung Nr. 14
Diese Befunde von teilweise obligat pathogenen Staphylokokken verdeutlichen die Notwendigkeit einer planmäßig durchzuführenden täglichen Oberflächendesinfektion, um die a priori als Kontaktkeime im Raum befindlichen Keime auf ein Minimum zu beschränken und somit die Entstehung von "sekundären Luftkeimen" zu verhindern.

4.1.3.3 Sedimentationsplatten Tabelle 4, Seite 28 ; Tabelle 9, Seite 35

Die für jeweils 2 Stunden exponierten Sedimentationsplatten ergaben Werte von 1-131 Keimen, wobei die 131 Keime auf der Platte am Fußboden gefunden wurden (Tabelle 9, S. 35 , Nr.5). Die übrigen Werte (1-27 Keime) sind im Vergleich zu den Literaturangaben (168) als sehr gut zu bezeichnen.

4.1.3.4 Agarflexkulturen Tabelle 5, Seite 29 ; Tabelle 6, Seite 30
Tabelle 12, Seite 38 ; Tabelle 13, Seite 39

Insgesamt wurden in der Weißen Zone 65 Agarflexkulturen angelegt, davon 19 am Personal.

4.1.3.4.1 Fußboden

Die Ergebnisse der Gesamtkeimzahlen zeigten hinsichtlich der Qualität deutlich die unterschiedlichen Bemühungen einer hygienischen Produktionsweise.
Bei Abklatsch Nr.1, Tabelle 13 , Seite 39 im Abfüllraum wurden 3 Keime nachgewiesen.
Innerhalb der Schleuse wurden 43 Keime festgestellt; die Dusche im Schleusenvorraum war ein Keimreservoir auf Grund der dort herrschenden Feuchtigkeit und zeigte auf einer Agarflexkultur 2050 Kolonien (Nr.16, Tabelle 13 , Seite 39) auf einer anderen massenhaftes Wachstum (Nr.15, Tabelle 13 , Seite 39).
Der Ansatzraum zeigte hinsichtlich der GKZ ähnliche Werte wie der Abfüllraum (9-83 Keime), Nr.2, Nr.3, Nr.14, Tabelle 5, Seite 29 .
Die Meßwerte in Tabelle 6, Seite 30 zeigen deutlich den "Verdünnungseffekt" der Schleuse von 578 Keimen (Nr.1) auf 22-49 Keimen (Nr.7, 8, 9) in Raummitte.

4.1.3.4.2 Gerätschaften

Die Mehrzahl der Agarflexkulturen wurden an Gerätschaften wie Bechergläser, Abfallbehälter, Tank, Transportwagen usw. angelegt.
Ein wesentliches Augenmerk wurde auf die Putzutensilien gelegt, deren Ergebnisse deutlich fehlerhaftes Verhalten nachwiesen!
So wurde auf einem feuchten Putzlappen (Nr.15, Tabelle 5, Seite 29) eine hohe Keimzahl (6475) und $\sim$ 5000 Enterobacter gefunden.
KANZ (210) fordert deshalb eine rasche Trocknung feuchter Putzutensilien bzw. ein Eintauchen in Desinfektionslösung und wieder Ausdrücken vor dem Abstellen. Der Keimnachweis an der pH-Meter-Sonde (Nr.8, Tabelle 5, Seite 29) ergab Keimtypen aus dem Bereich der Naßkeime: Enterobacter, Klebsiella sowie Pseudomonas aeruginosa.

4.1.3.4.3 Personal

Am Personal wurden pathogene Keime nachgewiesen (Tabelle 5, Seite 29 , Nr.23, 24 und Tabelle 12, Seite 38 , Nr.4,8). KANZ (210) fordert deshalb "eiserne Maskendisziplin", da das relativ stark verbreitete Nasen-Rachen-Keimträgertum ein erheblicher Risikofaktor ist.
Die in Tabelle 5, Seite 29 , Nr.23 und Tabelle 12, Seite 38 Nr.4 und 8

gefundenen Werte von 2000, 3510 und 3600 Keimen verdeutlichen anschaulich die Notwendigkeit des Maskentragens.
Auch die auf der Außenseite gefundenen Werte von 18, 185 und 400 Keimen machen die Notwendigkeit des Maskenwechsels deutlich.
Die Gesamtkeimzahl von 3 (Nr.6, Tabelle 12, Seite 38) und 55 (Nr.22, Tabelle 5, Seite 29) sind bei der Bekleidung als sehr gering einzustufen (9).
Auch Schuhe und Strümpfe geben von den GKZ von 0 bis 13 im Abfüllraum keinen Grund zur Beanstandung. Die erhöhte Keimzahl von 800 Keimen auf einem Schuhrücken (Nr.25, Tabelle 5, Seite 29) im Ansatzraum, zeigt auch den graduellen Unterschied der Bemühungen des Personals.

4.2 Graue Zone

Die Herstellungsbereiche der "Grauen Zone" wurden auf Seite 18 aufgeführt. Bei den Untersuchungen wurde weitgehend versucht, sowohl räumlich als auch zeitlich der Herstellung der Arzneimittel zu folgen.
Im Gegensatz zur weißen Zone war keine Klimaanlage, sondern nur eine lüftungstechnische Anlage mit Mischluftbetrieb vorhanden. Um durch die Manipulationen wie z.B. Mischen, Granulieren und Sieben entstehenden Stäube abzusaugen, waren partiell Absaugvorrichtungen installiert.

4.2.1 Wägeraum

Im Bereich des Wägeraumes ist mit erhöhter Aktivität durch das Personal und Materialumschlag zu rechnen. Deshalb kommt hier den Partikelmessungen der Raumluft besondere Bedeutung zu.

Messungen

Meßpositionen wurden wie vorher begründet an folgenden Punkten durchgeführt (Tabelle 18, S.48):

a) Bei Waagen für Paletten und große Behälter
   - 3 Keimzahlmessungen (Slit Nr. 1,2,3), 1 m Höhe
   - 1 Keimzahlmessung (Andersen Nr.1). 1,80 m Höhe
   - 3 Partikelmessungen (Nr.1,2,3, Tabelle 18)

b) In Fensternähe
   - 3 Keimzahlmessungen (Slit Nr. 4,5,6)
   - 1 Keimzahlmessung (Andersen Nr.4)
   - 3 Partikelmessungen (Nr. 4,5,6)

Sedimentationsplatten wurden 5 aufgestellt (Tabelle 20, S.50)
Agarflexkulturen wurden 6 angelegt (Tabelle 21, S.50).
Während der Messungen wurden von dem Personal unterschiedliche Aktivitäten durchgeführt, so daß der Beschreibung der jeweiligen Tätigkeit besonderer Wert zukommt (siehe auch Erläuterungen zu Tabelle 18, Seite 49).

Tabelle 18: Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen/ Wägeraum
Raumtemperatur: 24°C
rel.Luftfeuchte: 54 %

Messungen Nr.	Beginn Uhrzeit	Anwesende Personen	Partikel/m^3 3/um	5/um	Gesamtkeimzahl/m^3 Slit	Gesamtkeimzahl/m^3 Andersen
1	10^{10}	immer	47097	12685	167/1 Sch[1]	147
2	10^{18}		103068	23566	446	
3	10^{25}		151639	24015	380/6 Sch[1] 1 St[2]	
4	10^{34}	8	216167	37353	706/6 Sch[1]	84
5	10^{45}		322176	45125	579/2 Sch[1]	
6	10^{50}		241846	25763	599/2 Sch[1]	

Erläuterung:
1) davon Anzahl Schimmelpilze in 150 l Luft
2) davon Staphyl.aureus, koag.neg. in 150 l Luft

Bei Messung Nr. 1 wurde auf der Waage keine Wägung vorgenommen, bei Nr.2 und 3 wurde aus einer Trommel Pulver in ein Behältnis abgefüllt. Die Meßpositionen befanden sich bei Nr.1-3 in 1 m Höhe, in der das Pulver in das Behältnis umgeschaufelt wurde.
Bei Messung Nr.4-6 war ein Fenster gekippt (handbreit geöffnet), die Messung der Partikelzahlen und der Keimzahlen mit dem Slit-Sampler wurden in 1 m Höhe durchgeführt (mögliche Kontamination für die Arzneimittelmischung), die Andersen-Messung Nr.4 wurde in 1,80 m Höhe durchgeführt und erfaßte einen größeren Anteil der Zuluft, die durch das geöffnete Fenster einströmte.
Über der Wägeanlage war eine Absaugvorrichtung angebracht.

Tabelle 19: Meßwerte Wägeraum/Andersen-Sampler

Messung Nr.	Platten-Nr. 1	2	3	4	5	6	Gesamtkeim-zahl/141,5 l	GKZ/ m³
1	6	4	7/2St.[1)]	2	1	1	21	147
4	4	2	1	5	0	0	12	84

Erläuterung

1) davon 2 Staph. aureus, koagulase neg. (pot. pathogen) in 141,5 l Luft

Die Messung Nr. 1 wurde wie auf Seite 49 beschrieben bei der Waage durchgeführt, die Messung Nr. 4 in Fensternähe.

Tabelle 20: Wägeraum Sedimentationsplatten
Die Sedimentationsplatten wurden von 10^{00}-12^{00} Uhr exponiert.

Platte Nr.	Exposition	Höhe in m	Gesamtkeimzahl
1	auf Waage	1,2	26
2	auf Spültisch	1,0	88
3	auf Wägetisch	1,0	35
4	auf Fenstersims	1,0	78
5	Fußboden bei Spüle	0	74

Tabelle 21: Wägeraum Agarflexkulturen

Nr.	Abklatsch von	Gesamtkeimzahl
1	Oberfläche Waage	299
2	Oberfläche Waagenkopf	716
3	Holzrost von Spüle	253
4	Fußboden bei Eingang	304
5	Zuluftrohr über Waage	140
6	Wägetisch bei Fenster	135

Pathogene Keime konnten nicht nachgewiesen werden.

4.2.1.2 Beurteilung Wägeraum

1. Luft: Im Wägeraum war keine spezielle Lüftungs- oder Klimaanlage vorhanden,deshalb stellen die Raumluftmessungen den Grad der möglichen Gefährdung für das Produkt dar.

Raumluft: Meßergebnisse Tabelle 18, Seite 49
Bei den Ergebnissen der Raumluftmessungen sind vor allem die auf Seite 48 und 49 beschriebenen Tätigkeiten zu berücksichtigen.
Bei den Messungen in der Nähe der Waage wurden während des Wägevorganges ca. 127 000 Partikel (Mittelwert aus 2 und 3, Tabelle 18, Seite 48) nachgewiesen, was etwas mehr als doppelt so viel wie bei Messung Nr.1 (47 097 Partikel) in einer "Ruhephase" darstellt.
Analog dazu stiegen die Werte der Keime von 167/m^3 mit dem Slit bzw. 147/m^3 mit dem Andersen-Sampler bei Messung Nr.1 auf 446 bzw. 380 Keime/m^3 bei Messung Nr. 2 und 3.
Eine Bewertung der Gesamtkeimzahl ist für solche Räume, die keine besonderen Hygieneanforderungen erfüllen müssen (z.b. OP-Raum) nicht sinnvoll. Zu berücksichtigen sind auf alle Fälle die pathogenen Keime.
Trotzdem ist bei den Messungen im Wägeraum interessant, daß bei doppelt bis dreifach hohen Partikelzahlen (Messungen Nr.3,4 und 6, Tabelle 18, Seite 48) auch die Keimzahlen bei den Slit-Messungen analog ansteigen.
Beim Wägevorgang (Messung Nr.2 und 3, Tabelle 18, Seite 48) werden also Partikel und Keime freigesetzt.
Nicht geklärt werden konnte bei dieser Untersuchungskampagne, ob die Erhöhung durch die Aktivität des Personals oder durch die Rohstoffe verursacht wurden, oder in welchem Verhältnis beide Einflüsse zu berücksichtigen sind.
Wichtig ist auch das Ergebnis der Andersen-Messung Nr. 1, Tabelle 19, Seite 49 . Diese Messung lief synchron zur 1. Messung mit dem Slit-Sampler (Nr. 1, Tabelle 18, Seite 48). Hier wurden auf der 3.Platte (3-5 µm Partikelgröße - bereits lungengängig-) die meisten Keime, darunter zwei potentiell pathogene Staphylokokken, nachgewiesen.
Das Gesamtergebnis ergibt mit 147 Keimen/m^3 ein vergleichbares mit den 167 Keimen bei der Slit -Messung.
Die unterschiedlichen Werte zwischen Slit- und Andersen-Sampler bei Messung Nr. 4, Tabelle 18, Seite 48 (Slit 706, Andersen 84)

müssen auf die unterschiedlichen Meßpositionen zurückgeführt werden. Der Andersen-Sampler erfaßte in 1,8 m Höhe überwiegend den Keimgehalt der Zuluft, während bei 1m Höhe der Slit-Sampler den Keimgehalt der Raummitte erfaßte.
Die höheren Keim- und Partikelwerte bei den Messungen in Fensternähe (Nr. 4-6, Tabelle 18, Seite 48) im Vergleich zu den Messungen bei der Waage (Nr. 1-3, Tabelle 18, Seite 48) sind auch darauf zurückzuführen, daß die Luft über der Waage abgesaugt wird.
Durch diese Absaugvorrichtung werden trotz Wägevorgang geringere Partikel- und Keimwerte gemessen als bei den Untersuchungen in Fensternähe.

Pathogene Luftkeime

Bei der Messung Nr. 1, Tabelle 19, Seite 49 , wurden bei der Andersen-Messung auf Platte Nr. 3 zwei potentiell pathogene Keime gemessen.

2. Sedimentationsplatten: Tabelle 20, Seite 50

Die für jeweils 2 Stunden exponierten Sedimentationsplatten ergaben Werte von 26 - 88 Keimen. Das Ergebnis der Platte Nr. 4 auf dem Fenstersims mit 78 Keimen weist darauf hin, daß auch durch das geöffnete Fenster von außen Keime in den Arbeitsraum gelangen können.

3. Agarflexkulturen: Tabelle 21, Seite 50

Interessanterweise fanden sich mit 716 Keimen pro Abklatschfläche mehr Keime auf dem Waagenkopf als auf dem Fußboden mit 304 Keimen. Das zeigt, daß am Entstehungsort des Staubes (Waage) auch Keime freigesetzt werden, die nur durch entsprechend hygienisches Verhalten eingedämmt werden können.

4.2.2 Mischraum 1

Der Mischraum stand in räumlicher Verbindung mit dem Wägeraum. Zum Zeitpunkt der Messungen wurde ein Granulat mit pflanzlichen Extrakten hergestellt.
Normalerweise arbeiten in diesem Raum 3 - 4 Personen, die in geschlossenen Mischern die Arzneimittelansätze mischen und befeuchten, daran anschließend in offenen Granulatoren die vorgeschriebene Korngröße des Granulats herstellen und dann dieses Granulat in Warmlufttrocknern auf die entsprechende Feuchtigkeit einstellen. Durch diese Aktivitäten ist sowohl durch das Arzneimittel als auch durch das Personal mit erhöhten Partikel- und Keimzahlen zu rechnen.

Messungen

Die Meßpositionen wurden wie im Wägeraum nach dem "Aufenthaltsort" des Arzneimittels ausgesucht.

- Messungen im Innern des Trockners
  1 Keimzahlmessung (Slit, Nr.1, Tabelle 22)
  1 Partikelmessung (Nr. 1, Tabelle 22)
- vor Granulator für Pulvermischungen
  3 Keimzahlmessungen (Slit Nr.2, 3, 4, Tabelle 22)
  1 Keimzahlmessung (Andersen, Tabelle 23)
  3 Partikelmessungen (Nr. 2, 3, 4, Tabelle 22)
- bei Mischtrommel aus Kupfer (Drageekessel)
  1 Keimzahlmessung (Nr. 5, Tabelle 22)
  1 Partikelmessung (Nr. 5, Tabelle 22)

Sedimentationsplatten wurden 5 aufgestellt, (Tabelle 24, S.55)
Agarflexkulturen wurden 5 angelegt, (Tabelle 25, S.55)

Während der Messungen wurde sowohl gemischt als auch granuliert. Dazwischen wurde das Mischgut auch in größeren Mengen von Maschine zu Maschine transportiert.
Wie im Wägeraum kommt der jeweiligen Tätigkeit besonderer Wert zu.

4.2.2. Mischraum 1
Raumtemperatur: 23°C
rel.Luftfeuchte: 66 %

Tabelle 22: Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen

Messungen Nr.	Beginn Uhrzeit	Meßstelle	Anwes. Personen	Partikel/m³ >3 µm	>5 µm	GKZ/m³ Slyt
1	11^{13}	im Innern eines Glatt-Trockners (Stillstand)	immer	124633	24654	273/2[1]
2	11^{29}	Höhe vor Granulator (in Betrieb)		82821	12210	113/46[1]
3	11^{43}	vor geöffnetem Granulator	8	298434	108046	173/46[1]
4	11^{55}	vor Granulator, während der Füllung		320730	66627	506/41[1]
5	12^{05}	vor Mischtrommel (offen)		428484	113008	120/10[1]

Erläuterung:
1) = Anzahl der Schimmelpilze in 150 l Luft

Tabelle 23: Meßwerte Mischraum 1/Andersen-Sampler

Messung Nr.	Platten-Nr. 1	2	3	4	5	6	GKZ 283 l	GKZ/m³
2	12	1) 6/2 St	2) 20/2 Sch	2) 22/41	2) 10/7	5	2) 75/50 Sch	265

Erläuterung:
1) Anzahl Staph.aureus, koagulase neg. (pot. pathogen) in 283 l Luft
2) Anzahl Schimmelpilze in 283 l Luft
Die Messung Nr.2 wurde wie bei Tabelle 22 beschrieben vor dem in Betrieb befindlichen offenen Granulator durchgeführt.

Tabelle 24: Mischraum 1/Sedimentationsplatten
Die Sedimentationsplatten wurden ausnahmsweise 2 1/2 Stunden von 11^{00}-13^{30} h deponiert.

Platte Nr.	Exposition	Höhe in m	Gesamtkeimzahl
1	Fenstersims, Fenster geöffnet	1,0	19
2	Abstellfläche vor Granulator	1,2	36
3	auf Bock	1,2	38
4	auf Mischer	1,2	26
5	Abfallbehälter	1,2	30

Tabelle 25: Mischraum 1/Agarflexkulturen

Nr.	Abklatsch von	Gesamtkeimzahl
1	Absaughaube bei Granulator	55
2	Filtersack Mischer, außen	4
3	Mischer, Oberfläche	30
4	Mischtrommel, Oberfläche	115
5	Glatt-Trockner, Filterscheibe, Oberfläche	5390

Pathogene Keime konnten nicht nachgewiesen werden.

4.2.2.1 Beurteilung Mischraum 1

1.Luft: Wie auf Seite 47 beschrieben waren keine speziellen Lüftungs- oder Klimaanlagen vorhanden. Die Absaugvorrichtungen sind nicht nur aus hygienischen Gesichtspunkten zu betrachten, sondern dienen vor allem dazu die sogenannte Kreuzkontamination (cross-contamination) zu verhindern. Darunter versteht man in der Pharmazie die "Verunreinigung" einer Arzneimittelcharge mit z.B. pulverförmigen Substanzen, die nicht originär zu diesem Produkt gehören. Insbesondere beim Herstellen verschiedener Produkte in einem Raume ist sorgfältig darauf zu achten, daß bei Manipulationen, die Partikel freisetzen, diese so abgesaugt werden, daß sie nicht ein anderes Produkt "kontaminieren" können.
Die Untersuchungen der Partikelzahlen und der Gesamtkeimzahlen beschränken sich deshalb im Mischraum auf die Bereiche, in denen das Produkt einem möglichen Risiko ausgesetzt ist.
Durch die Aktivitäten ergaben sich Partikelzahlen von ca. 80 000 (Messung Nr. 2, Tabelle 22, S. 54) bis ca. 430 000 (Nr. 5, Tabelle 22, S. 54). Die 80 000 Partikel wurden während des Mischvorganges vor einem geschlossenen Mischer gemessen, es handelt sich also um Partikel, die schon vorher durch das Befüllen des Mischers freigesetzt wurden.
Bei geöffnetem Granulator werden ca. 300 000 Partikel durch das Befüllen freigesetzt (Nr. 4, Tabelle 22, S.54). Interessant ist das Verhältnis der Partikel $>3/um$ zu denen $>5/um$ bei verschiedenen Tätigkeiten:
Bei der Messung Nr.3 sind von den Partikeln $>3/um$ auch 1/3 größer als $5/um$, es ist also ein relativ großer "Grobpartikelanteil". Bei Messung Nr.4 werden durch den Füllvorgang verhältnismäßig viele kleinere Partikel freigesetzt ("es staubt"). Partikel $>3/um$ 320 730 zu 66 627 $>5/um$, es sind also von den Partikeln $>3/um$ nur noch ca 1/5 der Partikel größer als $5/um$.
Die hohen Partikelzahlen lassen sich auf die zu verarbeitenden pulverförmigen Rohstoffe zurückführen.
Die Messung mit dem Andersen-Sampler (Tabelle 23, S. 54), die synchron zur Slit-Messung (Nr.2, Tabelle 22, S. 54) durchgeführt wurde, zeigte den größten Keimgehalt auf den Platten 3 und 4, d.h. keimbeladene

Partikel der Größe 6 - 2 µm.
Außerdem wurden bei Messung Nr.2 mit dem Andersen-Sampler von insgesamt 50 Schimmelpilzen 41 auf der Platte 4 gefunden.
Die Porengröße dieser Platte entspricht der Conidiengröße der Schimmelpilze. Diese geben immer einen Hinweis auf hohe Luftfeuchte. Im Mischraum selbst wurde eine relative Luftfeuchte von 66 % festgestellt. Dies ist dadurch erklärbar, daß zum Granulieren der trockenen Pulvermischung Flüssigkeit zugesetzt wird, die nach der Entnahme aus dem Mischer an die Luft abgegeben wird und erst im Glatt-Trockner über Filteranlagen über Dach an die Außenluft abgegeben wird.
Die Herstellungsvorgänge, die "Staub" entwickeln (Messung Nr. 4 und 5, Tabelle 22, S.54), wie z.B. das Füllen eines Granulators mit einer Schaufel, setzen auch vermehrt Keime frei. Bei Messung Nr.4, Tabelle 22, S. 54 stieg die Gesamtkeimzahl auf 506 Keime/m^3 an.

2. Beurteilung Sedimentationsplatten (Tabelle 24, S. 55)

Obwohl die Sedimentationsplatten 2,5 Stunden exponiert wurden, fanden sich lediglich 19 bis 38 Keime auf den Platten. Im Gegensatz zu der Sedimentationsplatte Nr. 4 der Tabelle 20, S. 50 im Wägeraum mit 78 Keimen fanden sich hier bei geöffnetem Fenster nur 19 Keime auf der Platte. Dies ist sicher darauf zurückzuführen, daß das Fenster des Mischraumes 1 auf eine wenig befahrene Straße zeigt, der Wägeraum jedoch auf eine stark befahrene Straße zugewandt liegt.

3. Agarflexkulturen (Tabelle 25, S. 55)

Die hohe Keimzahl (5390) bei Nr.5 auf der Filterscheibe des Glatt-Trockners, deutet darauf hin, daß ein großer Teil der Keime auf der Filterscheibe festgehalten wird, da die Gesamtkeimzahl im Innern des Trockners mit 273 Keimen/m^3 (Messung Nr. 1, Tabelle 22, S. 54) relativ niedrig ist.
Daß dieses Ergebnis jedoch nicht allein auf das zu verarbeitende Produkt zurückzuführen ist, zeigt der Abklatsch Nr. 2 mit 4 Keimen auf dem Filtersack eines Mischers. Die hohe Keimzahl auf der Filterscheibe ist möglicherweise auf den hohen Luftdurchsatz im Trockner zurückzuführen.

4.2.3 Mischraum 2 (Pellets)

Der Mischraum 2 war durch einen Gang von dem Wägeraum und Mischraum 1 getrennt.
Normalerweise arbeiten in diesem Raum 1-2 Personen, die nacheinander je nach Herstellungsvorgang die einzelnen Maschinen bedienen. Während der Messungen waren 7-9 Personen anwesend. Die Fenster waren geschlossen.
Auch hier wurde durch Absaugvorrichtungen versucht, den entstehenden Staub direkt abzusaugen.
Interessanterweise fiel während den Messungen in diesem Raum die zentrale Absaugung aus, so daß die Ergebnisse einem konventionellen Raum ohne Lüftungstechnik entsprechen.

Messungen

Die Messungen wurden an den Produktionsmaschinen durchgeführt.

- Messungen vor nicht gereinigtem Mischer (nicht in Betrieb)
  1 Keimzahlmessung (Slit, Nr. 1 , Tabelle 26)
  1 Keimzahlmessung (Andersen, Nr. 1, Tabelle 27)
  2 Partikelmessungen (Nr. 1,2, Tabelle 26)
- Messung vor offenem, gereinigtem Mischbehälter (nicht in Betrieb)
  2 Keimzahlmessungen (Slit, Nr. 3a, 3b, Tabelle 26)
  1 Keimzahlmessung (Andersen Nr. 3b, Tabelle 27)
  1 Partikelmessung (Nr. 3a, Tabelle 26)
- Messung bei Siebmaschine (nicht gereinigt, nicht in Betrieb)
  1 Partikelmessung (Nr. 4a,Tabelle 26)
- Messung bei großem, geschlossenen Taumelmischer (in Betrieb)
  1 Keimzahlmessung (Slit, Nr. 4b, Tabelle 26)
  1 Keimzahlmessung (Andersen, Tabelle 27)
- Messung in Raummitte
  1 Keimzahlmessung (Slit, Nr. 4c, Tabelle 26)

Sedimentationsplatten wurden 5 aufgestellt, (Tabelle 28, S.60)
Agarflexkulturen wurden 4 angelegt, (Tabelle 29, S.60)

4.2.3. Mischraum 2
Raumtemperatur: 25°C
rel.Luftfeuchte: 51 %

Tabelle 26: Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen

Messungen Nr.	Beginn Uhrzeit	Meßstelle	Anwesende Personen	Partikel/m^3 >3/um	>5/um	GKZ/m^3 Slit
1	14^{15}	bei Mischer, nicht in Betrieb, Höhe 1,0 m	9	9400	4198	
2	14^{25}	-wie 1- Ausfall der Absaugung		58659	18413	213
3a	14^{45}	Im Mischbehälter (1,5 m)	9	19684	6697	360
3b		Vor Mischbehälter (1,0 m)				346
4a		Bei Siebmaschine		17213	5714	
4b	15^{00}	Bei großem Mischer	7			193/1[1)]
4c		Raummitte				180

Erläuterung:

1) Staph.aureus, koagulase positiv in 150 l Luft, Pe resistent

Tabelle 27: Meßwerte Mischraum 2(Andersen-Sampler)

Messung Nr.	Platten-Nr. 1	2	3	4	5	6	GKZ 141,5 l	GKZ/m^3	GKZ/m^3 Slit
1	7	22	20	13	10	0	72	505	-
3b	9	5	9	5	4	0	32	225	346
4b	6	8	10	1	1	1	27	190	193

Die Meßpositionen der Tabelle 27 entsprechen der in Tabelle 26 aufgeführten.

Tabelle 28: Mischraum 2/Sedimentationsplatten
Die Sedimentationsplatten wurden von 14^{30} bis 16^{30} Uhr deponiert.

Platte Nr.	Exposition	Höhe in m	Gesamtkeim-zahl
1	Auf offenem Mischer	1,2	37
2	Auf Siebmaschine	1,4	26/1 St[1)]
3	Auf Fördergerät	0,6	31
4	Auf Abfallbehälter	0,8	35
5	Fußboden	0	38

Erläuterung:

1) Staph. aureus, koagulase negativ

Tabelle 29: Mischraum 2/Agarflexkulturen

Nr.	Abklatsch von	Gesamtkeimzahl
1	Oberseite Trennwand (zum Tablettierraum)	357
2	Oberfläche Mischer	80
3	Oberfläche Siebmaschine	72
4	Oberfläche Förderband	69

Pathogene Keime konnten nicht nachgewiesen werden.

4.2.3.1 Beurteilung Mischraum 2

1. Luft: Meßergebnisse Tabelle 26, S. 59 und Tabelle 27, S. 59

Die Meßwerte sind auf Grund der Verschiedenheit der Meßpositionen nur im Vergleich mit den übrigen Meßwerten der Grauen Zone zu sehen.
Der Anstieg der Partikelzahlen bei Messung 2 auf 58 659 Partikel $>3\,\mu m$ gegenüber 9 400 Partikel bei Messung Nr.1 ist mit Sicherheit darauf zurückzuführen, daß inzwischen die Absauganlagen ausfielen. Dadurch wurde der Raum in einen Raum mit natürlicher Lüftung (Fensterlüftung) zurückgestuft. Die synchron zu den Messungen 1, 3b und 4b durchgeführten Messungen mit dem Andersen-Sampler (Tabelle 27, Seite 59) zeigten, daß die meisten keimbeladenen Partikel im Mischraum 2 größer als $3\,\mu m$ sind.

Pathogene Luftkeime (Slit)
Bei der Messung 4b (Tabelle 26, Seite 59) wurde 1 Kolonie von obligat pathogenen Staphylokokken gefunden (Penicillin res istent).

2. Sedimentationsplatten (Tabelle 28, Seite 60)

Die für 2 Stunden exponierten Sedimentationsplatten ergaben 26 bis 38 Keime, die auf Platte Nr. 2 gefundene Kolonie von Staph. aureus war nicht pathogen. Die in unterschiedlichen Höhen exponierten Platten ergaben am Fußboden mit 38 Keimen den höchsten Wert.

3. Agarflexkulturen (Tabelle 29, Seite 60)

Die Oberflächen der Produktionsmaschinen ergaben mit 69, 72 und 80 Keimen relativ geringe Keimzahlen.
Lediglich die in ca. 2,20 m Höhe befindliche Oberseite der Trennwand zum Tablettierraum ließ schon makroskopisch eine "Verstaubung" erkennen. Der Abklatsch ergab 357 Keime; dem Personal wurde so der Zusammenhang zwischen optisch erkennbarer Verschmutzung und Keimbesiedelung deutlich gemacht.

4.2.4 Tablettierraum

Der Tablettierraum befand sich durch den Gang getrennt gegenüber dem Mischraum 1 und war von Mischraum 2 durch eine ca. 2,20 m hohe Wand mit Türe abgetrennt.
Bei den Messungen war die Absauganlage defekt, was sich sofort in einer erhöhten Raumtemperatur und höherer Luftfeuchte bemerkbar machte.
Normalerweise arbeiten 2 Personen an den Tablettenpressen, die noch konventionell mit Schaufeln befüllt wurden.
Zum Zeitpunkt der Untersuchungen war das Bedienungspersonal mit der abendlichen Wartung der Maschinen während einer normalen Produktion beschäftigt. (Am nächsten Tag wurde weitergepreßt).
Die ursprünglich im Mischraum 1 hergestellten Granulate werden nach Freigabe durch die Qualitätskontrolle auf Tablettenpressen verarbeitet.

Messungen

- Bei Tablettenpresse 1 (Schmerzmittel)
  2 Keimzahlmessungen (Slit Nr. 1a,b, Tabelle 30)
  1 Keimzahlmessung (Andersen Nr. 1b, Tabelle 31)
  1 Partikelmessung (Nr. 1a, Tabelle 30)
- Bei Tablettenpresse 2 (Pflanzenextrakt)
  2 Keimzahlmessungen (Slit, Nr. 2a,b, Tabelle 30)
  1 Keimzahlmessung (Andersen Nr. 2b, Tabelle 31)
  1 Partikelmessung (Nr. 2b, Tabelle 30)

Sedimentationsplatten wurden 5 aufgestellt (Tabelle 32, S.64)
Agarflexkulturen wurden 5 angelegt (Tabelle 33, S.64)

4.2.4. Tablettierraum
Raumtemperatur: 27°-28°C
rel.Luftfeuchte: 70 %

Tabelle 30: Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen

Messung Nr.	Beginn Uhrzeit	Meßstelle	Anwesende Personen	Partikel/m^3 >3/um	>5/um	GKZ/m^3 Slit
1a	15^{15}	Direkt an Tablettenpresse, Höhe 1,5 m (Schmerzmittel)	8	69856	15787	906
1b		1 m Abstand von Tablettenpresse, Höhe 1,0 m				340
2a	15^{30}	Direkt an Tablettenpresse, Höhe 1,0 m	8			1305/1 E[1)]
2b		1 m Abstand von Tablettenpresse, Höhe 1,0 m		58694	16778	1212

Erläuterung:
1) Enterobacter in 150 l Luft

Tabelle 31: Meßwerte Tablettierraum (Andersen-Sampler)

Messung Nr.	Platten-Nr. 1	2	3	4	5	6	GKZ 141,5 l	GKZ/m^3
1b	20/3 St[1)]	17	24	9	2	1	83	583
2b	32	21	32	9	8	0	102	716

Erläuterung: 1) Staphylokokkus aureus, koagulase neg. (potentiell pathogen) in 141,5 l Luft

Die Meßpositionen der Tabelle 31 entsprechen der in Tabelle 30 aufgeführten.

Tabelle 32: Tablettierraum/Sedimentationsplatten
Die Sedimentationsplatten wurden von 14^{30}- 16^{30} h deponiert.

Platten Nr.	Exposition	Höhe in m	Gesamtkeim-zahl
1	Schrank für Stempelwerkzeug	1,0	23
2	Abfallbehälter	1,0	57
3	Tabletten-Presse (Schmerz-mittel)	1,5	20
4	Auf Absaugvorrichtung	1,5	28
5	Kontrollwaage	1,2	43

Tabelle 33: Tablettierraum/Agarflexkulturen

Nr.	Abklatsch von	Gesamtkeimzahl
1	Abluftschacht außen (hängend von oben)	350
2	Verleseband Vorderseite	30
3	Granulatbehälter, außen	560
4	Tabletten-Presse, Deckel von Einfülltrichter	260
5	Matrizentisch, Tabletten-presse	103

4.2.4.1 Beurteilung Tablettierraum

1. Luft: Meßergebnisse Tabelle 30, Seite 63 und Tabelle 31, Seite 63

Zum Zeitpunkt der Messungen waren die Absaugvorrichtungen ausgefallen. Die Produktion von Schmerztabletten auf der einen Presse und pflanzenextrakthaltigen Tabletten auf der anderen wurde deshalb ca. 30 bis 40 min vor Beginn der Messungen eingestellt. Trotzdem ergaben sich bei annähernd gleich hohen Partikelzahlen unterschiedliche Keimzahlen bei den Tablettenpressen.

Tabelle 34: Vergleich der Partikel- und Keimzahlen an 2 Tablettenpressen

	"Pflanzenextrakt"	"Schmerzmittel"
Partikel >3/um	58 694 (2b)	69 856 (1a)
Partikel >5/um	16 778 (2b)	15 787 (1a)
Keime/m^3 Slit	1 305 (2a)	906 (1a)
	1 212 (2b)	340 (1b)
Keime/m^3 Andersen	716 (2b)	583 (1b)

Obwohl die Produktion bereits eingestellt war, konnten im Raum durchwegs höhere Partikel- und Keimzahlen als im Mischraum nachgewiesen werden (Tabelle 26, Seite 59).
Die Meßergebnisse im Tablettierraum zeigen, daß bei der Verarbeitung eines Granulats mit Pflanzenextrakten trotz geringerer Partikelzahlen höhere Keimzahlen sowohl bei der Slit- als auch bei der Andersen-Messung nachzuweisen waren.
Das "chemische" Granulat ist also bei vergleichbarer Staubentwicklung mit weniger Keimen belastet.
Die Messungen mit dem Andersen-Sampler ergaben die meisten keimbeladenen Partikel über 3/um, insbesondere eine Anhäufung auf der Platte über 8/um (Tabelle 31, Seite 63).

Pathogene Luftkeime

Bei der Messung 1b, Tabelle 31, Seite 63 wurden 3 potentiell pathogene Staphylokokken, bei Messung 2a, Tabelle 30, Seite 63 eine Kolonie Enterobacter nachgewiesen.

2. Sedimentationsplatten (Tabelle 32, Seite 64)

Die für 2 Stunden exponierten Sedimentationsplatten ergaben 20 bis 57 Keime, was als niedrig anzusehen ist.

3. Agarflexkulturen (Tabelle 33, Seite 64)

Die Agarflexkulturen wurden unter dem Gesichtspunkt angelegt, besonders gefährdete Stellen zu erkennen. Deutlich konnte gezeigt werden, daß die Bereiche am stärksten keimbeladen waren, die von Mitarbeitern öfters angefaßt wurden. Der Granulatbehälter zeigte außen 560 Keime, auch der Deckel vom Einfülltrichter der Tablettenpresse 260. Der Matrizentisch wies mit 103 Keimen eine relativ geringe Keimzahl auf.

4.2.5 Dragierung

Auch während der Untersuchung des Raumes in dem die Drageekessel stehen, war die Lüftungsanlage defekt. Während bei den bisherigen Messungen bis zu 10 Personen im Raum anwesend waren, befanden sich während der Messungen im Dragierraum max. 6 Personen im Raum. Normalerweise arbeiten 2 Personen in diesem Raum.
In den Dragierkesseln werden die Drageekerne aus einem Sprühgerät mit der Dragiersuspension lege artis zu Dragees geformt. Dabei werden abwechslungsweise die wäßrige Suspension aufgesprüht, danach mit Warmluft oder "normaler" Luft aus dem Raum getrocknet und die Dragees trocken in Bewegung gehalten.
Die direkt über den Drageekesseln befindliche Absaugung war zum Zeitpunkt der Messungen auch ausgefallen. Teilweise war ein Drageekessel in Betrieb.

Messungen

- Messung vor Dragee-Kessel 1 in Betrieb
  1 Keimzahlmessung (Slit, Nr. 1a, Tabelle 35)
  1 Keimzahlmessung (Andersen, Nr. 1a, Tabelle 35)
  1 Partikelmessung (Nr. 1a, Tabelle 35)

- Raummitte bei Spülbecken
  1 Keimzahlmessung (Slit, Nr. 2c, Tabelle 35)
- Messung vor Dragee-Kessel 2 nicht in Betrieb
  1 Keimzahlmessung (Slit, Nr. 2a, Tabelle 35)
  1 Partikelmessung (Nr. 2a, Tabelle 35)
- vor Dragee-Kessel 1 (nicht in Betrieb)
  1 Keimzahlmessung (Andersen, Nr. 2b, Tabelle 35)

Sedimentationsplatten wurden 5 aufgestellt (Tabelle 37, S.68)
Agarflexkulturen wurden 5 angelegt (Tabelle 38, S. 69).

4.2.5. Dragierung
Raumtemperatur: 27°C
rel.Luftfeuchte: 70 %

Tabelle 35: Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen

Messung Nr.	Beginn Uhrzeit	Meßstelle	Anwesende Personen	Partikel/m^3 >3/um	>5/um	GKZ/m^3 Slit	GKZ/m^3 Andersen
1a	15^{55}	vor Dragee-Kessel 1 Einfüllöffnung (in Betrieb) Höhe 1,2 m	6	5300	1957	360	365
1b		Raummitte nähe Spülbecken, Höhe 1,2 m	4			673	
2a	16^{12}	vor Dragee-Kessel 2 gereinigt, nicht in Betrieb,Höhe 1,2 m	3	6732	2380	147/2St[1)]	
2b		vor Dragee-Kessel 1 Stillstand	3				42
2c		zwischen Dragee-Kessel 1 und 2				60/1St[1)]	

Erläuterung:

1) Staph.aureus, koagulase negativ in 150 l Luft.

Die Messungen 1a und 1b wurden zur gleichen Zeit durchgeführt. Ebenso Messung Nr. 2a, 2b, 2c.

Tabelle 36: Meßwerte Dragierraum/Andersen-Sampler

Messung Nr.	Platten-Nr. 1	2	3	4	5	6	GKZ/ 141,5 l	GKZ/ m^3
1a	14	6/1[1)]St	16	6	7	3	52	365
2a	0	1	1	4	0	0	6	42

Erläuterung:

1) Staph. aureus, koagulase negativ (potentiell pathogen) in 141,5 l Luft.

Die Meßpositionen der Tabelle 36 entsprechen der in Tabelle 35 aufgeführten.

Tabelle 37: Dragierraum/Sedimentationsplatten
Die Sedimentationsplatten wurden von 14^{30} - 16^{30} Uhr deponiert.

Platte Nr.	Exposition	Höhe in m	Gesamtkeimzahl
1	auf Kontrollwaage	1,0	27
2	Auf "Sprühgerät" vor Drageekessel 1	0,7	43
3	neben Spültisch	0,8	8
4	Trittstufe für Rührbehälter	0,4	4
5	auf Rührkessel für Dragiersuspension	1,2	2

Tabelle 38: Dragierraum/Agarflexkulturen

Nr.	Abklatsch von	Gesamtkeimzahl
1	Oberfläche Behälter von Andeck-puder	492
2	Drageekessel, Oberfläche	133
3	Rührkessel, Deckel	12600[1)]
4	Drageekessel, Getriebekasten	116
5	Absaughutze, Außenseite	194

Erläuterung:

1) davon 2 pathogene Keime (Enterobacter)

4.2.5.1 Beurteilung Dragierraum

1. Luft: Meßergebnisse Tabelle 35, Seite 67 und 36, Seite 68

Die beiden Partikelmessungen wurden jeweils vor den Öffnungen der Drageekessel in 1,2 m Höhe durchgeführt. Messung 1a vor Dragee-Kessel 1 wurde bei laufendem Drageekessel durchgeführt, um die mögliche Partikelentstehung durch den Abrieb der Dragees festzustellen. Messung 2a wurde vor Drageekessel 2 durchgeführt, der gereinigt aber nicht in Betrieb war.
Zu berücksichtigen ist auch hierbei, daß die Absaugvorrichtung nicht in Betrieb war.

Partikel	Dragee-Kessel 1 in Betrieb	Dragee-Kessel 2 in Ruhe
>3/um	5300	6732
>5/um	1957	2380

Erstaunlicherweise wurden also mehr Partikel bei dem in Ruhe befindlichen Kessel gefunden, so daß die Messungen lediglich den Zustand der gesamten Raumluft wiedergaben und außerdem zeigten, daß durch das Aneinanderreiben der Drageekerne nach außen keine Partikel abgegeben wurden.
Die synchron durchgeführten Keimzahlbestimmungen zeigten allerdings etwas andere Vergleiche.
So ergab bei Drageekessel 1 während des Betriebs die Messung Nr. 1a, Tabelle 35 mit dem Slit 360 Keime, bzw. 365 Keime mit dem Andersen. Nach Stillstand fiel der Andersen-Wert auf 42 Keime (2b).
Die Messung 2a ergab mit dem Slit vor dem Drageekessel 2 im Ruhezustand 147 Keime.
Zwischen den Kesseln fiel der Wert auf 60 Keime (2c). Eine weitere Raumluftmessung in der Nähe des Spülbeckens ergab 673 Keime (1b).

Pathogene Luftkeime

Bei den Messungen 2a und 2c mit dem Slit wurden koagulase negative Staph.aureus gefunden, bei der Andersen Messung 1a wurde auf der zweiten Platte ebenfalls ein Staph. aureus koag. neg. gefunden.

2. Sedimentationsplatten (Tabelle 37, Seite 68)

Die für 2 Stunden exponierten Sedimentationsplatten ergaben 2 bis 43 Keime, was als niedrig anzusehen ist.

3. Agarflexkulturen (Tabelle 38, Seite 69)

Die Kulturen Nr. 1,2,4 und 5 bewegen sich mit 116 bis 492 Keimen in einem niedrigen Bereich. Der Deckel des Rührkessels für die Dragiersuspension wies bei 12600 Keimen auch 2 Kolonien von Enterobacter auf. Dies läßt darauf schließen, daß der persönlichen Hygiene und dem Reinigen des Behälters der wäßrigen Dragiersuspension nicht genügend Beachtung geschenkt wird.

4.2.6 Kapselabfüllung

Wie auf Seite 18 und 47 beschrieben ist die Kapselabfüllung ein Teilbereich der "Grauen Zone" (s.d.). In diesem Raum befanden sich 5 Kapselfüllmaschinen, von denen 2 in Betrieb waren. Auf den Maschinen werden vollautomatisch verschlossene Hartgelatinekapseln geöffnet, mit "Pellets" gefüllt, geschlossen und anschließend in bereitstehende Kunststoffsäcke gefüllt.
Aktivitäten entstanden sowohl durch das Personal, das die Vorratsbehälter der Maschinen auffüllte, die gefüllten Kapseln verpackte und auf der Waage kontrollieren mußte, als auch durch die Maschinen selbst, die sehr starke Vibrationen aufwiesen.

Meßpositionen

Die Meßpositionen wurden unter verschiedenen Gesichtspunkten ausgewählt. Zum einen interessierte die direkte Umgebung des Arzneimittels, das durch die dort festgestellten Keime möglicherweise kontaminiert werden könnte, zum anderen wurde an den Luftaustritten der Zustand der Luft bestimmt, die über die Lüftungsanlage in den Raum gelangte (primäre Luftkeime siehe Seite 20). Außerdem konnte auch durch die Bewegung der Maschinen und des Arzneigutes Partikel und Keime freigesetzt werden.
Bei sämtlichen Messungen waren hohe Aktivitäten durch die anwesenden 8 Personen anwesend.
Bei Messung 2 und 3 waren zusätzlich noch 3 Mechaniker im Raum, die an einer Kapselfüllmaschine arbeiteten.

Messungen

- über Kapselfüllmaschine 5
  3 Keimzahlmessungen (Slit Nr. 1-3, Tabelle 39)
  3 Partikelmessungen (Nr. 1-3, Tabelle 39)
- Über Kapselauswurf der Maschine 5
  2 Keimzahlmessungen (Slit Nr. 4,5, Tabelle 39)
  2 Partikelmessungen (Nr. 4,5, Tabelle 39)
- bei Kontrollwaage
  5 Keimzahlmessungen (Slit Nr. 6-10, Tabelle 39)
  3 Keimzahlmessungen (Andersen 6-8, Tabelle 39 und 40)
  3 Partikelmessungen (Nr. 6,7,8, Tabelle 39)

- Zuluft 3
  3 Keimzahlmessungen (Slit Nr. 11-13, Tabelle 39)
  3 Partikelmessungen (Nr. 11-13, Tabelle 39)
- Zuluft 6
  2 Keimzahlmessungen (Slit Nr. 14,15, Tabelle 39)
  2 Partikelmessungen (Nr. 14,15, Tabelle 39)

Sedimentationsplatten wurden 7 aufgestellt (Tabelle 41, S.73),
Agarflexkulturen wurden 23 angelegt.(Tabelle 42, S.74).

Tabelle 39: Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen/Kapselabfüllung
Raumtemperatur: 21°C
rel.Luftfeuchte: 48 %

Messung Nr.	Beginn Uhrzeit	Meßstelle	Anwesende Personen	Partikel/m^3 >3/um	Partikel/m^3 >5/um	GKZ/m^3 Slit	GKZ/m^3 Andersen
1	14^{31}	über Kapselfüllmaschine 5	8	62394	14721	266	
2	14^{40}	(während Produktion)		86697	17697	293	
3	14^{51}	Höhe 2 m	11	99305	23215	160	
4	15^{02}	über Kapselauswurf		15479	5967	413	
5	15^{10}	Höhe 1,3 m		15093	5462	280	
6	15^{22}	bei Kontrollwaage,		17031	5588	266	330
7	15^{28}	Höhe 1,0 m		26943	8354	186	
8	15^{34}		8	25637	7111	173	35
9	15^{40}					313/1St[1]	197
10	15^{46}					353	
11	15^{55}	2 cm vor Zuluft 3		3036	324	87	
12	16^{03}	(nach Produktion)	6	1430	158	80	
13	16^{10}	Höhe 2,5 m		906	133	140	
14	16^{19}	2 cm vor Zuluft 6		1453	372	226/1St[1]	
15	16^{25}	Höhe 2,5 m	6	1446	351	160/2St[1]	

Erläuterung:

1) Anzahl Staph.aureus, koagulase negativ in 150 l Luft

Tabelle 40: Meßwerte Kapselfüllung/Andersen-Sampler

Messung Nr.	Platten-Nr. 1	2	3	4	5	6	GKZ/ 141,5 l	GKZ/m^3
6	9/1Pe+[1)]	9	5	11	13	0	47	330
8	3	1	1	0	0	0	5	35
9	7	4/1Pe+[1)]	4	8	3	2	28	197

Erläuterung:

1) Anzahl Staph.aureus, koag.pos., Pe. pos.

Die Messungen Nr. 6,8 und 9 wurden bei der Kontrollwaage durchgeführt, auf der das Personal zusätzliche Kontrollwägungen durchführte.

Tabelle 41: Kapselabfüllung/Sedimentationsplatten
Die Sedimentationsplatten wurden von 14^{20}- 16^{20} Uhr exponiert.

Nr.	Exposition	Höhe in m	Gesamtkeimzahl
1	auf Abfüllmaschine 3	0,85	11
2	auf Abfüllmaschine 5	0,85	17
3	auf Fenstersims	0,9	5
4	auf Kontrollwaage	1,35	28/1 Pe+[1)]
5	Fußboden, Nähe Eingang	0	32
6	auf Kühlaggregat	1,3	13
7	auf Fenstersims	0,9	6

Erläuterung:

1) Anzahl Staph.aureus, koag.pos., Pe. pos.

Tabelle 42: Kapselabfüllung/Agarflexkulturen

Nr.	Abklatsch von	Gesamtkeimzahl
1	Fußboden, Raummitte	massenhaft[1]
2	Abfüllmaschine, Schaltpult	105/3 St[2]
3	Abfüllmaschine, Oberfläche	86
4	Sieb, innen	43
5	Sieb, Halterung, Griffläche	92/1/1 St[3]
6	Behälter, Kunststoff, innen	63
7	dito, außen	288
8	Karton von Leerkapsel, außen	56
9	dito , innen	48
10	Waschbecken, innen mit Wasserrest	massenhaft[1]
11	Waschbecken, Vorderrand	45/24 St[2]
12	Putzlappen, trocken	150
13	Reinigungsbürste	2
14	Besen	massenhaft[1]
15	Handbürste	16
16	Handbesen	600
17	Zuluftschacht	1
18	Abfüllmaschine, Oberfläche	10
19	Person 1, rechte Hand	85/1 St[2]
20	Handschuh, links, Trikot	45
21	Kittel, Taschenhöhe	67
22	Person 2, rechte Hand	25
23	Handschuh, links	21

Erläuterung:

1) wegen Rasenwachstum nicht mehr zu differenzieren

2) Staph. aureus, koag.neg.

3) Staph. aureus, koag.pos., 1 Pe.pos.

4.2.6.1 Beurteilung Kapselabfüllung

1. Luft:
Die Kapselabfüllung war mit einer Lüftungsanlage versehen, die im Mischluftbetrieb gefilterte Luft über 6 Luftaustritte in 2,5 m Höhe parallel zur Decke blies. Der Luftwechsel konnte nicht in Erfahrung gebracht werden, jedoch die Art der Filterung. Die Luft wurde über Dach durch ein Grobfilter angesaugt und über ein sogenanntes B-Filter am Luftaustritt in den Raum geblasen. Zusätzlich konnte in der warmen Jahreszeit ein Kühlaggregat zur Verminderung der Raumtemperatur eingesetzt werden.

Zuluft: Die Meßergebnisse Nr. 11-15, Tabelle 39, Seite 72 zeigen im Vergleich zu den Zuluftmessungen der Weißen Zone Tabelle 14, Seite 40 erheblich höhere Zahlen, da B-Filter relativ schwach filtern.

Tabelle 43: Vergleich Zuluftmessungen

Partikel	Zuluft 3	Zuluft 6	Weiße Zone Zuluft Ansatzraum	Zuluft Abfüllraum
> 3/um	906-3036	1446, 1453	7-154	7-140
> 5/um	133- 324	351, 372	0- 49	7- 56
Keime	87-140	160, 226	0- 13	0- 13

Die wesentlich höheren Meßwerte in der Kapselabfüllung zeigen den guten Abscheidegrad der HOSCH-Filter in der Weißen Zone.

Raumluft: Die Meßergebnisse der Raumluftmessungen sind nach ihren jeweils gewählten Meßpunkten zu bewerten. Bei den Messungen an der Kontrollwaage werden im wesentlichen Partikel und Keime erfaßt, die z.T. vom Personal stammen und Partikel und Keime die durch das Personal gleichmäßig im Raum verwirbelt werden. Der Meßpunkt am Kapselauswurf erfaßt die Raumsituation für das gefüllte Arzneimittel, wobei die Messung über der Kapselmaschine eindeutig einen Entstehungsort von Partikeln erfaßt.

Tabelle 44: Vergleich Raumluftmessungen

Partikel	bei Kontrollwaage	Kapselauswurf	über Kapselfüllmaschine
>3/um	17031 - 26943	15093, 15479	62394 - 99305
>5/um	5588 - 8354	5462, 5967	14721 - 23215
Keime	173 - 353	280, 413	160 - 293

Aus Tabelle 44 läßt sich eindeutig feststellen, daß durch die Vibrationen der Abfüllmaschine die Partikelzahlen auf das ca. 4-5fache über der Maschine ansteigen, die Keimzahlen jedoch im Rahmen der anderen Raumluftmessungen liegen.
Erstaunlicherweise finden sich nach Beendigung der Produktion bei der Zuluftmessung 6 (Nr. 14 und 15, Tabelle 39) fast gleich hohe Keimzahlen (160, 226) wie bei den Messungen der Raumluft (Tabelle 44), was durch Raumluftinduktion hervorgerufen sein dürfte.

Pathogene Luftkeime

Bei der Messung Nr. 6 und 9, Tabelle 40, Seite 73 wurden bei der Andersen-Messung einmal auf Platte 1 und einmal auf Platte 2 je ein Staph. aur., koag.pos., Pe.pos. gefunden; diese dürften vom Personal stammen.

2. Sedimentationsplatten Tabelle 41, Seite 73

Die für jeweils 2 Stunden exponierten Sedimentationsplatten ergaben Werte von 5 bis 32 Keimen, wobei die 32 Keime am Fußboden in der Nähe des Eingangs gemessen wurden.
Wie schon bei der Raumluftmessung Nr. 6 und 9 mit dem Andersen-Sampler wurde auch bei der Platte Nr. 4 bei der Kontrollwaage ein Staph.aur. koag.pos. Pe.pos. gefunden.
Dies weist auf eine Staphylokokken-Streuung in der Kapselabteilung hin.
Zur näheren Identifizierung wurde eine Phagenlysotypie durchgeführt, die in Tabelle 56 , Seite 93 aufgeführt ist. Die Tabelle zeigt, daß 2 dieser 3 aus der Luft aufgefangenen Staphylokokken den gleichen Lysotyp haben. Der gleiche Staphylokokkentyp wurde auch beim Abklatsch Nr.5, Tabelle 42, Seite 74 gefunden.

Obwohl der gleiche Lysotyp zweimal im Ampullenstation-Ansatzraum aus der Luft der Raummitte (Nr.1,2 , Tabelle 56) aufgefangen wurde, konnte nicht geklärt werden, ob dieselbe Person an beiden Meßorten tätig war.

3. Agarflexkulturen Tabelle 42, Seite 74

3.1. Fußboden
Der Abklatsch Nr. 1, Tabelle 42 ergab ein Rasenwachstum, so daß eine Differenzierung nicht mehr möglich war.

3.2. Gerätschaften
Hier konnte eindeutig falsches hygienisches Verhalten nachgewiesen werden! KANZ (210) weist ausdrücklich auf die Keimreservoire für "Naß- und Pfützenkeime" hin, und so ergab auch Abklatsch Nr. 10 im Waschbecken massenhaft Keime. Aber auch der trockene Besen kann als "Reinigungsgerät" nicht angesehen werden, da bei Nr. 14, Tabelle 42 ein Rasenwachstum der Keime auftrat. Auch der Handbesen wies mit 600 Keimen hohe Keimzahlen auf und der trockene Putzlappen immerhin noch 150 Keime. Desweiteren interessierten die Bereiche der Maschinen und Geräte, die von der ungeschützten Hand des Personals berührt wurden, um eine mögliche "Schmier- oder Kontaktinfektion" nachzuweisen. Die Agarflexkultur des Schaltpults ergab 105 Keime, wobei 3 Kolonien von potentiell pathogenen Staphylokokken nachgewiesen wurden. Abklatsch Nr.5 ergab an der Griffläche des Kapselsiebes (zur raschen optischen Kontrolle) obligat pathogene Staphylokokken und Enterobacter.
Auch der Kunststoffbehälter für die Kapseln zeigte außen mit 288 Keimen eine höhere Verkeimung als innen mit 63.
Die weiteren Umgebungsuntersuchungen wie z.B. Abluftschacht (1 Keim) und die Oberfläche der Abfüllmaschine (10 Keime) gaben keinen Grund zur Beanstandung.

3.3 Personal
Nach KANZ (210) ist: "die Hand der wichtigste Infektionsweg". Dies konnte zum einen durch die Untersuchungen der Kontaktflächen an Maschinen und Geräten, als auch durch den direkten Abklatsch der Hand einer Frau gezeigt werden. Abklatsch Nr. 19, Tabelle 42 , zeigte bei 85 Keimen einen Staph.aureus, koag.neg.
Die frisch gewaschenen und erst seit ca. 2 Stunden getragenen Trikothandschuhe wiesen mit 45 und 21 Keimen ein mäßiges Wachstum auf und zeigen die Notwendigkeit des regelmäßigen Tragens.

4.2.7 Konfektionierung

Die in den bisherigen Bereichen der Grauen Zone hergestellten Arzneimittel werden vor der Verarbeitung in der Konfektionierung unter Quarantäne*) gestellt. Diese sowohl räumliche als auch organisatorische Quarantäne wird erst nach der Freigabe durch die Qualitätskontrolle aufgehoben.
Die Konfektionierung ist in zwei gleich große Räume getrennt. In Raum 1 ist zusätzlich eine Servicewerkstatt abgeteilt.
Bei allen Messungen war eine hohe Aktivität durch Verpackungsmaschinen gegeben, obwohl nie alle Maschinen zur gleichen Zeit in Betrieb sind. In beiden Räumen sind ca. 30 Personen tätig, bei Bedarf arbeiten ca. 3-5 Mechaniker bei Störungen, Umstellarbeiten etc.
Die Konfektionierung wird nur im Sommer gekühlt, ansonsten handelt es sich um einen konventionellen Raum ohne Lüftungsanlage.
An besonders kritischen Stellen waren Laminar-Flow-Hauben über den Verpackungsmaschinen angebracht, um die noch nicht verpackten Tabletten vor einer Kontamination zu schützen.

Meßpositionen

Auch hier wurden die Messungen unter dem Gesichtspunkt der möglichen Gefährdung des Arzneimittels durchgeführt. Zusätzlich interessierte die Situation in der kleinen Service-Werkstatt, da sie sich abgeteilt in der Konfektionierung befand und möglicherweise als kritischer Bereich unter hygienischen Gesichtspunkten zu sehen ist.

Messungen - Konfektionierung 1

- Straße 7 (Abfüllung von Flüssigkeiten)
  5 Keimzahlmessungen (Slit Nr. 1-5, Tabelle 45)
  5 Partikelmessungen (Nr. 1-5, Tabelle 45)
  1 Keimzahlmessung (Andersen, Tabelle 46)
- Straße 2 (Kapselabfüllung)
  5 Keimzahlmessungen (Slit, Nr. 6-10, Tabelle 45)
  5 Partikelmessungen (Nr. 6-10, Tabelle 45)
  1 Keimzahlmessung (Andersen, Tabelle 46)
- Straße 8 (Tablettenabfüllung)
  5 Keimzahlmessungen (Slit, Nr. 11-15 Tabelle 45)
  5 Partikelmessungen (Nr. 11-15, Tabelle 45)

*) Unter "Quarantäne" versteht man nach den GMP-Richtlinien (35) "den Zustand eines Materials, das abgesondert wird und erst nach der Freigabe zur Verfügung steht".

- Werkstatt in Konfektionierung (Raummitte)
  5 Keimzahlmessungen (Slit, Nr. 1-5, Tabelle 47)
  1 Keimzahlmessung (Andersen, Tabelle 47)

Sedimentationsplatten wurden 6 aufgestellt (Tabelle 48, S.81)

Agarflexkulturen 14, davon wurden 5 vom Personal angelegt (Tabelle 49,S.81)

Tabelle 45: Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen/Konfektionierung
Raumtemperatur: 23°C
rel.Luftfeuchte: 30 %

Messung Nr.	Beginn Uhrzeit	Meßstelle	Anwesende Personen	Partikel/m^3 >3/um	Partikel/m^3 >5/um	GKZ/m^3 Slit	GKZ/m^3 Andersen
1	10^{07}	über Drehteller einer		43900	19930	306/5[1)]	
2	10^{19}	Flaschenabfüllung		57933	19796	363/1[1)]	
3	10^{35}	-Straße 7-		91595	17761	283	
4	10^{46}	Höhe 1,0 m		128217	14781	73	
5	10^{57}			135282	14693	320/1[1)]	305
6	11^{13}	über Fülltrichter für	16	35704	10088	293/2[1)]	316
7	11^{19}	Hartgelatinekapseln		37192	11429	193	-
8	13^{14}	-Straße 2-	bis	19593	10277	33	365
9	13^{21}	Höhe 1,66 m		16848	7575	-	-
10	13^{27}		20	23643	10860	133	260
11	15^{36}	über Tablettentrichter		342 (129898)*)	219 (82295)*)	7	
12	15^{43}	der in einer Laminar-		204	133	13	
13	15^{48}	Flow-Haube steht		193 (16371)*)	144 (10186)*)	7	
14	15^{55}	-Straße 8-		133	84	20	
15	16^{00}	Höhe 1,80 m		82 (16804)*)	47 (8617)*)	186	

Erläuterung zu Tabelle 45, S.79:

1) Anzahl Staph.aur. koag.neg. in 150 l Luft

*) Die Zahlen in Klammern (Messungen 11, 13, 15) wurden bei der "Reinigung" mit einer Preßluftpistole während der Produktion gemessen.

Tabelle 46: Meßwerte Konfektionierung 1/Andersen-Sampler

Messung Nr.	Platten-Nr. 1	2	3	4	5	6	GKZ/ 283 l	GKZ/ m^3
5	32/1St[1)]	15	14	16	6	4	87	305
6	16	9	5/1St[1)]	6	6	3	45	316
8	12	12	6	15	6	1	52	365
10	17/1St[1)]	6	1	5	7	1	37	260

Erläuterung:

1) Anzahl Stpah.aur., koag.neg.

Die Messung Nr. 5 wurde wie in Tabelle 45 erläutert beim Drehteller der Straße 7 durchgeführt; Messung 6,8 und 10 an Straße 2.

Tabelle 47: Meßwerte Werkstatt in Konfektionierung/Luftkeimzahlen
Raumtemperatur: 21-22°C
rel. Luftfeuchte: 34 %

Messung Nr.	Meßstelle	GKZ/m^3 Slit	GKZ/m^3 Andersen	Platten-Nr. 1	2	3	4	5	6	GKZ/ 283
1	Raummitte	446								
2	vor Blechpresse	413								
3	Höhe 1,0 m	453	456	25	15	16	5	4	0	65
4		480/2[1)]								
5		293								

Tabelle 48: Sedimentationsplatten
Die Sedimentationsplatten wurden von 10^{15}- 12^{15} Uhr exponiert.

Platten Nr.	Exposition	Höhe in m	GKZ
1	auf Verpackungsmaschine (Straße 2)	1,5	68/5[1)]
2	Fensterbrett	1,35	32
3	Fußboden gegen Eingangstür	0	47/1[1)]
4	über geöffneten Flaschen bei Abfüllmaschine	1,25	65/3[1)]
5	Fußboden unter Waschbecken	0	83/15[1)]
6	Fußboden, Raummitte	0	78

Erläuterung: [1)] Staph.aur.koag.neg.

Tabelle 49: Konfektionierung 1/Agarflexkulturen

Nr.	Abklatsch von	Gesamtkeimzahl
1	Person 1, rechte Hand	1235/69 St[1)]
2	Person 2, rechte Hand	175/17 St[1)]
3	linke Hand	59/12 St[1)]
4	Person 3, rechte Hand	250
5	Kittel, 3 Tage getragen	1216
6	Verpackungskarton	469
7	Holzpalette, Oberfläche	massenhaft[2)]
8	Leerkarton, Flaschen	77
9	Waschbecken, Vorderrand	659
10	Handbürste, naß	650
11	Fußboden, naß unter Waschbecken	massenhaft[2)]/ 85 St[1)]
12	Putzlappen,feucht für Flaschentransport	massenhaft[2)]
13	Putzlappen, naß für Fußboden	massenhaft[2)]
14	Kapselfülltrichter, innen	111

Erläuterungen: [1] Staph.aureus, koag. neg.
[2] Rasenwachstum, nicht mehr differenzierbar.

Die Beurteilung der Konfektionierung 1 erfolgt mit der Konfektionierung 2 zusammen auf Seite 85.

4.2.8 Konfektionierung 2

Meßpositionen

Die Meßpositionen wurden an einer Abfüllmaschine für Kapseln und einer Tubenfüllmaschine auch wieder so gewählt, daß die mögliche Gefährdung für das Produkt erfaßt werden konnte.

Messungen

- Straße 4 (Kapselabfüllung)
  5 Keimzahlmessungen (Slit Nr. 1-5, Tabelle 50)
  5 Partikelmessungen (Nr. 1-5, Tabelle 50)
- Straße 4 (über Förderband für Siegelstreifen)
  3 Keimzahlmessungen (Andersen, Tabelle 51)
- Straße 9 (vor Salbenfüllung)
  5 Keimzahlmessungen (Slit Nr. 6-10, Tabelle 50)
  5 Partikelmessungen (Nr. 6-10, Tabelle 50)
- Straße 9 (über Dosierteil der Abfüllmaschine)
  1 Keimzahlmessung (Andersen, Tabelle 51)

Sedimentationsplatten wurden 4 aufgestellt (Tabelle 52, S.84)
Agarflexkulturen 11, davon wurden 7 vom Personal angelegt (Tabelle 53, S.84

Tabelle 50: Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen/
Konfektionierung 2
Raumtemperatur: 24°C
rel. Luftfeuchte:30 %

Messung Nr.	Messung Beginn Uhrzeit	Meßstelle	Anwesende Personen	Partikel/m^3 >3/um	Partikel/m^3 >5/um	GKZ/m^3 Slit	GKZ/m^3 Andersen
1	13^{41}	über Kapseleinfülltrichter Höhe 1,7 m	20	17676	6557	253	140
2	13^{55}			25939	9259	260	
3	14^{01}			23103	6985	226	176
4	14^{09}			22857	6416	167	
5	14^{16}			27961	7996	133	246
6	14^{26}	vor Abfüllkopf für Salbe, Höhe 1,2 m	20	9688	3552	206	
7	14^{33}			10537	3650	107/1[1)]	
8	14^{39}			10369	3208	73	218
9	14^{54}			8838	2555	73	
10	15^{00}			10706	3047	200	

Erläuterungen: [1)] Anzahl Proteus mirabilis in 150 l Luft

Tabelle 51: Meßwerte Konfektionierung 2/Andersen-Sampler

Messung Nr.	Platten-Nr. 1	2	3	4	5	6	GKZ/ 141,5 l	GKZ/ m^3
1	6	7	3	3	1	0	20	140
3	3	9	3	6	4	0	25	176
5	10	10	2	9	4	0	35	246
8	9	2	11	3	6	0	31	218

Tabelle 52: Sedimentationsplatten
Die Sedimentationsplatten wurden von 13^{10}- 15^{10} Uhr exponiert.

Platten-Nr.	Exposition	Höhe in m	GKZ
1	auf Salbenabfüllmaschine	1,66	15
2	auf Fußboden	0	15/1-[1]
3	Fenstersims	1,35	11
4	Tiefziehmaschine (über offenem Produkt)	1,66	32

Erläuterungen: [1] Staph. aureus, koag neg.

Tabelle 53: Konfektionierung 2/Agarflexkulturen

Nr.	Abklatsch von	Gesamtkeimzahl
1	Person 4, rechte Hand	259
2	linke Hand mit Stoffhandschuh	massenhaft *
3	Person 4, rechte Hand	520
4	linke Hand	600/9St-[1]
5	rechte Hand, nach Desinfektion	203/1St+[2]
6	Person 6, rechte Hand	62
7	Person 7, rechte Hand	289
8	Gel-Behälter, innen	5
9	Fülltrichter, Kapseln	20
10	Waschbecken, Rand	310/22St[3]
11	Waschbürste	massenhaft*/Ps.[4]

Legende: *) Rasenwachstum, nicht mehr differenzierbar
1) Anzahl Staph.aur.koag.pos. Pe-
2) Anzahl Staph. aur. koag.pos. Pe+

3) Anzahl Staph.aur.koag.neg
4) Pseudomonas aeruginosa

4.2.8.1 Beurteilung Konfektionierung 1 und 2

1.Luft:

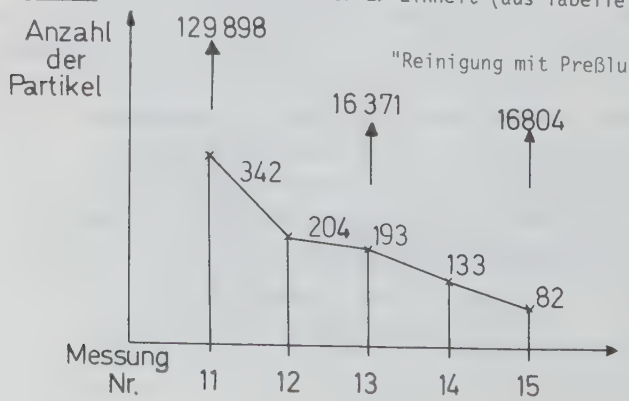
Die Konfektionierung 1 und 2 war wie auf Seite 78 beschrieben mit einer Lüftungsanlage versehen, die nur im Sommer eine Kühlung der Räume bewirkte. Ansonsten wurde durch das Öffnen der Fenster die "Frischluft"-Zufuhr geregelt.

Raumluft

Bei den Raumluftmessungen ist zu berücksichtigen, daß in der Konfektionierung keine Absaugung erfolgte. Dadurch könnte eine Kontaminierung der Arzneimittel durch sedimentierende Keime oder durch von den Aktivitäten des Personals aufgewirbelte Keime erfolgen. Bei den Untersuchungen in der Konfektionierung ist die Tätigkeit sowohl des Personals als auch der Maschinen zu berücksichtigen. Das Personal richtete z.B. plan angelieferte Wellpappkartons auf, in die gefüllte Flaschen gestellt wurden.
In diesem Bereich ergaben sich dadurch die höchsten Partikelzahlen der gesamten Konfektionierung, die wie auf Seite 79 beschrieben von 43 900 bis 135 282 anstiegen.
Lediglich bei Tätigkeiten die "Staub" aufwirbelten, wurden (siehe Seite 48 , Tabelle 18) z.B. im Wägeraum etwas höhere Partikelzahlen von 47 000 - 322 000 gemessen, oder im Mischraum (Seite 54 , Tabelle 22) von 80000 - 428 000. Die Messungen in Tabelle 46 mit dem Andersen-Sampler zeigen, daß es sich bei den keimbeladenen Partikeln mit 54% im wesentlichen um größere Partikel (> 5 µm) handelt. Trotzdem bewegen sich die Keimzahlen mit 73 - 363 Keimen /m^3 (Slit Tabelle 45, Seite 79) in einem relativ niedrigen Bereich, der sich z.B. im Wägeraum (Tabelle 18, Seite 48) von 167 - 706 Keimen/m^3 bewegt.
Das Aufrichten der Kartons sollte deshalb im Bereich von offenem Produkt unterlassen werden, um die Partikelzahlen und die damit vorhandene Kontaminationsgefahr zu verringern.

Bei den Luftkeimuntersuchungen über dem Drehteller der Flaschenabfüllung wurde bei den Slit-Untersuchungen mehrfach Kolonien von potentiell pathogenen Staphylokokken nachgewiesen (Tabelle 45, Seite 79 , Nr. 1,2,5), ebenso bei Messung Nr.6, Tabelle 45 über dem Fülltrichter für Hartgelatinekapseln.
Da es sich hierbei mit großer Wahrscheinlichkeit um sekundäre Luftkeime handelt, ist auf die Desinfektion und Reinigung der Maschinen besonders zu achten. Diese Feststellung wird zusätzlich durch die Ergebnisse bei den Sedimentationsplatten (Seite 81 und 84) und den Agarflexkulturen (Seite 81 und 84) untermauert.
Daß die Technik nur einen Teil zur gesamten Produktionshygiene beiträgt, konnte an einem Beispiel von falschem Verhalten des Personals eindeutig gezeigt werden.
So bewegen sich die Partikelzahlen in der Laminar-Flow-Haube über den Tabletten (Tabelle 45, Seite 79 , Nr. 11-15) in einem niedrigen Bereich von 82 bis 342 Partikeln, im Gegensatz zu dem bis 128 217 Partikeln gemessenen Bereich der übrigen Konfektionierung 1 (Tabelle 45, Seite 79 , Nr.4).
Während der Messung "reinigte" das Bedienungspersonal mehrmals die Tiefziehfolie mit einer Preßluftpistole (die in Klammern mit einem Sternchen versehenen Werte Nr. 11, 13, 15 der Tabelle 45, Seite 79).
Dieser"Reinigungsvorgang" hatte zur Folge, daß die Partikelzahlen im LF stark anstiegen (bis auf 129 898 Partikel !).
Bei Messung Nr. 14 und 15 wurde die Maschine und die LF-Einheit abgeschaltet, dabei stiegen die Luftkeime von 7-13 Keime auf 20 und 186 Keime (Nr. 15, Tabelle 45) an. Daß trotzdem die Partikelzahl bei Messung Nr. 14 und 15 auf 133 bzw. 82 Partikel sank, zeigt die Staubentstehung durch den Produktionsvorgang.

Grafik 2: Partikelzahlen in der LF-Einheit (aus Tabelle 45, S. 79))



Grundsätzlich ist das sogenannte Reinigen mit Preßluft zu unterlassen, da lediglich eine zunächst optisch sichtbare Konzentration von Staub und Partikeln gleichmäßig in der Luft verteilt wird und damit für einige Zeit nicht mehr erkennbar ist.
Eine Partikel- oder Keimzahlreduzierung kann dadurch keinesfalls erfolgen.
In der Praxis muß deshalb darauf geachtet werden, daß bei einem aufwirbeln von Partikeln gleichzeitig so abgesaugt wird, daß für das Produkt kein Kontaminationsrisiko entsteht.
Daß die Art der Produktion und nicht nur die Lüftungstechnik einen Einfluß auf Partikel- und Keimzahlen hat, läßt sich im Vergleich der Konfektionierung 1 und 2 sehen.
Die in Tabelle 45, Seite 79 aufgeführten Partikelwerte bewegen sich bei den Messungen 1 bis 10 von minimal 16 848 bis maximal 135 282. Die Werte der Konfektionierung 2 in Tabelle 50, Seite 83 Nr. 1-10 liegen von 8 838 bis maximal 27 961 deutlich unter denen der Konfektionierung 1.
Möglicherweise ist es darauf zurückzuführen, daß keine Wellpappkartons aufgerichtet wurden.
Die Feststellung, daß sowohl in Konfektionierung 1 und 2 bei Abfüllen von Kapseln relativ viele Partikel freigesetzt wurden, zeigt sich unter anderem im Vergleich zu den Messungen Nr. 6-10, Tabelle 50 Seite 83 vor einer Salbe/Gel-Abfüllung. Hier wurde nur etwa die Hälfte der Partikelzahlen der Messungen Nr. 1-5, Tabelle 50 und etwa 1/3 der Messungen Nr. 6-10, Tabelle 45, Seite 79 gefunden.

Pathogene Luftkeime

Bei den Messungen Nr.1, 2, 5, 6 Tabelle 45, Seite 79 wurden koag.neg. Staphylokokken aur. gefunden.

2. Sedimentationsplatten Tabelle 48, Seite 81 - Konfektionierung 1
Tabelle 52, Seite 84 - Konfektionierung 2

Die für jeweils 2 Stunden exponierten Sedimentationsplatten ergaben Werte von 11 bis 83 Keimen.
In der Konfektionierung 1 (Tabelle 48, Seite 81) lagen die Werte mit 32 bis 83 Keimen wesentlich höher als in der Konfektionierung 2 mit 11 bis 32 Keimen.
Auch die Tatsache, daß außer bei den Platten Nr.2 und 6 in Tabelle 48 jeweils koagulase negative Staph.aur. nachgewiesen wurden, zeigt die

Notwendigkeit, den Betriebsablauf aus hygienischer Sicht zu verbessern. Darauf wurde bereits bei den erhöhten Partikelzahlen auf Seite 85 hingewiesen.
In der Konfektionierung 2 wurde lediglich auf der Sedimentationsplatte 2 ein koag.neg. Staph.aur. nachgewiesen (Tabelle 52, S. 84). Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß es sich bei den keimbeladenen Partikeln um überwiegend sedimentierfähige Partikel handelt.

3. Agarflexkulturen Tabelle 49, Seite 81 , Tabelle 53, Seite 84

3.1 Fußboden

Der Abklatsch Nr. 11 in Tabelle 49, Seite 81 ergab ein Rasenwachstum, wobei 85 Staph.aur.koag.neg. nachzuweisen waren.

3.2 Gerätschaften

Wie bei den Ergebnissen der Kapselabteilung auf Seite 77 konnte mangelndes Hygienebewußtsein nachgewiesen werden. So ergab der Abklatsch einer Waschbürste eine Reinkultur von Pseudomonas aeruginosa (Tabelle 53, Seite 84 , Nr. 11). Als Konsequenz sollten Putzutensilien (Lappen, Schwämme, Bürsten etc.) nach dem Auswaschen in Wasser noch einmal in Desinfektionslösung getaucht und nach eventuellem auswringen trocken aufbewahrt werden.
Sämtliche Untersuchungen der Putzutensilien ergaben massenhaftes Keimzahlwachstum (Tabelle 49, Seite 81 , Nr. 11-13, Tabelle 53, Seite 84 , Nr. 11)
Auch die Bereiche um die Waschbecken zeigen bei der Untersuchung, daß die Feuchtigkeit dem Keimzahlwachstum Vorschub leistet. So ergibt der Abklatsch Nr. 9, Tabelle 49 am Vorderrand 659 Keime, bei Abklatsch Nr. 10, Tabelle 53 werden 310 Keime, davon 22 Staph.aur. koag.neg. nachgewiesen.
Eine Gefährdung aus mikrobiologischer Sicht zeigt sich auch bei den Untersuchungen in der Konfektionierung durch Verpackungsmaterialien. So ist die Oberfläche der Holzpalette massenhaft mit Keimen besiedelt (Tabelle 49, Nr. 7, Seite 81), was heute in den meisten pharmazeutischen Firmen dazu führt, daß entweder die Paletten in einer Materialschleuse desinfiziert werden, oder eine Palettierung auf ausschließlich innerbetrieblich verwendeten Paletten erfolgt.

Auch die Leerkartons zeigen außen mit 469 Keimen pro Abklatsch (Nr. 6, Tabelle 49) die mögliche Gefährdung für das Produkt.
Die innerbetrieblich verwendeten Geräte zeigten dagegen wesentlich bessere Ergebnisse. So wurden am Fülltrichter für Kapseln lediglich 20 Keime (Nr. 9, Tabelle 53) nachgewiesen und der Gel-Behälter wies 5 Keime auf (Nr. 8, Tabelle 53).

3.3. Personal

Bei den Abklatschuntersuchungen der Hände des Personals wurden mehrfach koagulase negative Staphylokokken nachgewiesen (Tabelle 49, Nr. 1,2,3), die aber ohne Bedeutung sind. Die koagulase positiven Staphylokokken (Tabelle 53, Nr.4,5) sind obligat pathogen und stellen deshalb eine echte Gefährdung der Produkte dar. Wiederholte Händedesinfektion ist hier eine sehr wichtige Maßnahme. Abklatsch Nr.5 wurde sogar kurz nach einer Desinfektion angelegt. Die Ergebnisse zeigen, daß es wichtig ist, den Mitarbeitern in Schulungen das richtige hygienische Verhalten beizubringen.

4.3 Schwarze Zone

Wie auf Seite 17 beschrieben, werden im Pharmabereich diejenigen Zonen als "Schwarze Zonen" bezeichnet, in denen Manipulationen nach der Abfüllung von Arzneizubereitungen und dem Verschluß der Originalbehältnisse bis hin zum Versand durchgeführt werden. Auch die von den übrigen Produktionsbereichen getrennten Bereitstellungszonen für Verpackungsmaterial und Rohstoffen werden in der Regel der Schwarzen Zone zugeordnet.
In diesen Bereichen waren keinerlei lüftungstechnische Anlagen vorhanden.

4.3.1 Materialbereitstellung/Produktion

Hier waren auf dem gleichen Stock wie die Kapselabteilung Rohstoffe und Halbfertigwaren (z.B. Granulatmischungen) gelagert.

Messungen

- Raummitte - Messungen
  5 Keimzahlmessungen (Slit, Tabelle 54, Seite 90)
  5 Partikelmessungen (Tabelle 54, Seite 90)

Agarflexkulturen wurden 2 angelegt,
Sedimentationsplatten wurden keine aufgestellt.
Bei den Messungen waren lediglich 3 Personen anwesend mit "geringer Aktivität".

Tabelle 54: Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen/Material-bereitstellung-Produktion
Raumtemperatur : 22°C
rel.Luftfeuchte : 30 %

Messung Nr.	Beginn	Meßstelle	Anwesende Personen	Partikel >3/um	Partikel >5/um	Gesamtkeimzahl/m³ Slit
1	16^{06}	Raummitte		25462	8951	147
2	16^{13}	Höhe 1,0 m		24626	7687	220
3	16^{19}		3	19347	5792	233
4	16^{24}			15311	3636	73
5	16^{30}			16953	4893	107/1St[1)]

Erläuterung: [1)] Anzahl Staph.aur.koag.neg in 150 l Luft.

Agarflexkulturen

Die Agarflexkulturen wurden im Inneren von zwei Kunststoffbehältern angelegt, in die Granulatmischungen bzw. Pellets eingefüllt wurden. Im Pelletbehälter wurden 305 Keime nachgewiesen, beim Granulatbehälter 23. Die dabei nachgewiesenen Schimmelpilze deuten auf Feuchtigkeit hin. Es ist deshalb unbedingt darauf zu achten, daß nach dem Reinigen der Gefäße die Feuchtigkeit so rasch wie möglich entfernt wird. Die Untersuchungen zeigen auch, daß einmal gereinigte Behälter sehr kritisch vor Wiederverwendung betrachtet werden müssen, vor allem dann, wenn die Arzneimittelmischungen in direktem Kontakt mit der Innenwand gelangen. Gegebenenfalls muß direkt vor Gebrauch mit einem geeigneten Mittel (z.B. Alkohol) desinfiziert werden (geeignet im Sinne des Arzneimittelgesetzes).

4.3.2 Materialbereitstellung/Konfektionierung

In dieser Materialbereitstellung waren Verpackungsmaterialien (z.B. Alufolien) für die auf dem gleichen Stock befindliche Konfektionierung gelagert.

Messungen

- Raummitte - Messungen
  5 Keimzahlmessungen (Tabelle 55, Seite 91)
  5 Partikelmessungen (Tabelle 55, Seite 91)

Agarflexkultur wurde 1 angelegt.

Tabelle 55: Meßwerte Partikelzahlen und Gesamtkeimzahlen/Materialbereitstellung-Konfektionierung
Raumtemperatur : 22°C
rel.Luftfeuchte: 32 %

Messung Nr.	Beginn Uhrzeit	Meßstelle	Anwesende Personen	Partikel /m³ >3/um	>5/um	Gesamtkeimzahl/m³ Slit
6	16^{51}	Raummitte		32222	12334	186/3[1)]
7	16^{57}	Höhe 1,0 m		26999	8543	253
8	17^{03}		4	39017	16876	260
9	17^{09}			20821	6023	167
10	17^{14}			18041	6520	87/1[1)]

Erläuterung: [1)] Anzahl Staph.aur.koag.neg.

Agarflexkulturen

Die Agarflexkultur in der Materialbereitstellung wurde von der Oberfläche einer Rolle Aluminiumfolie angelegt. Dabei wurden 15 Keime nachgewiesen. Es ist darauf zu achten, daß beim "Einfahren" einer Tiefziehmaschine die ersten Lagen der Folien nicht für das fertige Arzneimittel verwendet werden.

4.3.2.2 Beurteilung Schwarze Zone

1. Luft:

Bei den Partikelzahlen ist zu berücksichtigen, daß in den Räumen keinerlei technische Lüftungsmöglichkeiten vorhanden waren. Lediglich durch Türen und Fenster war ein Luftwechsel möglich. In diesen Räumen ist normalerweise durch das Personal geringe Aktivität, auch bei den Untersuchungen waren nur 3 bzw. 4 Personen anwesend.

Bei den Messungen 1-5 Tabelle 54, S.90, ergaben sich folgende Mittelwerte:

Partikel/m^3		Gesamtkeimzahl/m^3
>3/um	>5/um	Slit
20 340	6 192	156

Bei den Messungen 6-10, Tabelle 55, S.91

>3/um	>5/um	
27 420	10 059	191

Möglicherweise sind die etwas erhöhten Partikel- und Keimwerte bei den Messungen 6-10 auf die zusätzlich anwesende Person und etwas erhöhte Aktivitäten zurückzuführen (Tabelle 55, S.91)

4.4 Phagenlysotypie von koagulase - positiven Staphylokokken

Mit Hilfe der Phagenlysotypie wurde in der Ampullenstation im Ansatzraum (Tabelle 3, Seite 28 , Nr.5 und Tabelle 2, Seite 27, Nr.1) in der Raummitte und in der Kapselabteilung (Tabelle 42, Seite 74 Nr. 5 und Tabelle 41, Seite 73,Nr.4 und Tabelle 40, Seite 73 , Nr.9) der gleiche Lysotyp (3c/55/71) von koagulase positiven Staphylokokken gefunden (Tabelle 56, Nr. 1, 2, 10, 11, 13). Möglicherweise wurden

alle Staphylokokken dieses Lysotyps von einer Person ausgeschieden. Es konnte nicht ermittelt werden, ob diese Person in beiden Bereichen tätig war.
Daß bei einer weiteren Person in der Ampullenstation jeweils der gleiche Lysotyp in der Mundmaske innen (Tabelle 5, Seite 29, Nr.23) und auf dem Kittel (Tabelle 5, Seite 29, Nr.22) gefunden wurde, bestätigt den Zusammenhang der Tätigkeiten des Personals und dem Auffinden des gleichen Lysotyps 187 (Tabelle 56, Nr.6 und 7).

Tabelle 56: Phagenlysotopie

Nr.	Gefunden bei	Fundort	Lysotyp	Resistent gegen	Tabelle	Nr.
1	Andersen	Ampullenstation,Ansatzraum Raummitte	3c/55/71	S	3	5
2	Slit	"	3c/55/71	S	2	1
3	Slit	"	47/53	P	2	5
4	KB	Ampullenstation,Arbeitstisch	NT	P	5	4
5	KB	Ampullenstation,Fußmatte	NT	S	5	1
6	KB	Ampullenstation,Person 1 Mundmaske innen	187	S	5	23
7	KB	dito, Kittel	187	S	5	22
8	KB	dito, Person,Mundmaske innen	53/54	P/E/T	12	4
9	Slit	Mischraum 2	29/80/47+	P	26	4b
10	KB	Kapselabt. Sieb außen	3c/55/71	S	42	5
11	SP	" auf Kontrollwaage	3c/55/71	S	41	4
12	AS	" Nähe Kontrollwaage	80	S	40	6
13	AS	dito	3c/55/71	S	40	9
14	SP	Konfekt. 2, Fußboden	29/47/53/75	P	52	2
15	KB	Konfekt. 2, Pers.linke Hand	29/79	P	53	4
16	KB	dito, rechte Hand	NT	S	53	5

Erläuterungen:

AS = Andersen-Sampler
Slit = Slit-Sampler
SP = Sedimentationsplatte
KB = Agarflexkultur
S = keine Resistenz. Getestet wurden folgende Antibiotika: Penicillin (P), Oxacillin (O), Erythromycin (E), Fusidin (F), Lincomycin (L), Cephaloridine (KF), Cephalexin (KX), Tetracyclin (T), Chloramphenicol (C), Gentamycin (G), Minocycline (k).

5. Diskussion

5.1 Allgemeines

Produktionshygiene in Pharmabetrieben (22, 49, 52, 54, 70, 100) wird heute als ein Bündel von Maßnahmen baulicher (97, 100,101), technischer (4, 56, 57, 86) und personeller (53, 99) Art gesehen. Auch die Untersuchungen von eingesetzten Wirk- und Hilfsstoffen (2, 10, 11, 41, 48, 87, 141), Packmitteln (77, 104, 105, 111-117) und selbstverständlich den Endprodukten (89,90, 93, 94) ist nur als ein Teilgebiet anzusehen, um die im Arzneimittelgesetz geforderte Qualität zu sichern.

Eine mögliche Gliederung der Teilgebiete ist auf Seite 16 mit der Übersicht über die Produktionshygiene gegeben.
Nach dieser Gliederung soll auch in der Diskussion auf die Ergebnisse der einzelnen Gebiete im Vergleich zur Literatur eingegangen werden.
Die wesentliche Aufgabe muß es aus mikrobiologischer Sicht sein, den Produktionsablauf sicherer zu machen, so daß es zu keiner unkontrollierten mikrobiellen Kontamination kommen kann (75, 76, 90).
Im Bereich der Lebensmittelhygiene sind ähnliche Tendenzen zu beobachten (119, 120).
Es gibt namhafte Lebensmittelmikrobiologen, die eine sehr umfassende und gründliche bakteriologische Analyse für unbedingt notwendig halten, Normen aber absolut ablehnen (147).
Nach ihrer Auffassung ist die Beurteilung der hygienischen Unbedenklichkeit sowie der mikrobiologischen Qualität allein aufgrund von individuellen Analysendaten und den praktischen Erfahrungen mit dem betreffenden Produkt möglich (74, 155).

5.2 Gefährdung durch das Arzneimittel

Zur Frage einer möglichen Schädigung des Menschen durch mikrobiell kontaminierte Arzneimittel muß man grundsätzlich die Arzneimittel nach ihrer Applikationsart einteilen (27).

Dies führte zur Aufteilung in die bekannten 4 Präparategruppen der Tabelle 1 auf Seite 10. Bei den Oralia der Kategorie 3 gibt es vergleichbare Erfahrungswerte aus der Lebensmittelindustrie.

Grundsätzlich müssen bei pathogenen Keimen gewisse Mindestkeimzahlen vorhanden sein, um eine Infektionskrankheit auszulösen.
So werden in der Literatur z. B. für Pseudomonas und Salmonellen folgende Zahlen angegeben: (125)

Wurden pro Dosis weniger als 10^4 Pseudomonaden dem Probanden verabreicht, konnten keine Pseudomonaden im Stuhl festgestellt werden. Erst bei einer Dosis von mehr als 10^6 wurden diese im Faeces nachgewiesen.

Wurden verschiedene Arten von Salmonellen gesunden Erwachsenen gegeben, erkrankten sie erst, nachdem sie mehr als 5×10^6 erhalten hatten. Verschiedene Arten von Salmonellen hatten unterschiedliche Auswirkungen auf die Probanden.
Während die eine Art erst mit 10^7 eine Krankheit verursachte, waren bei einer anderen Art bereits mit $1{,}6 \times 10^3$ positive Stuhlkulturen feststellbar.
Eine weitere Art, Salmonella typhimurium, rief selbst mit $2 - 4 \times 10^9$ Bakterien nur eine leichte afebrile Diarrhoe hervor.
Wenn die Menge der oral aufgenommenen Mikroorganismen unterhalb einer sogenannten "kritischen Intoxikationsdosis" (ineffective dosage level) liegt, kann eine Erkrankung gegebenenfalls auch ausbleiben oder unbemerkt verlaufen.

Bei den Arzneimitteln muß man sich allerdings bewußt sein, daß bestimmte Präparate grundsätzlich oder möglicherweise von Menschen eingenommen werden, die geschwächte Abwehrkräfte haben (44).
Andererseits nimmt der Patient Nahrung zu sich, die ebenfalls mikrobiell kontaminiert sein kann. (91, 119, 175)
Nach Mossel (in 125) gilt ganz allgemein, daß 10^4 Mikroorganismen pro g oder ml Lebensmittel eine bakterielle Vergiftung auslösen können.
Die Erfahrung der Lebensmittelhygieniker hat jedoch gezeigt, daß in fast allen Fällen bei einer Lebensmittelvergiftung eine höhere Anzahl von Bakterien beteiligt war.

Vergleicht man die Anforderungen für pathogene Mikroorganismen in Arzneimitteln und Lebensmitteln, läßt sich feststellen, daß bei beiden keine Enterobacteriaceae, Salmonellen und E. coli (Coliforme) enthalten sein dürfen. (50, 51, 87, 153).

In Dermatika oder anderen Arzneimitteln, die zur lokalen Anwendung vorgesehen sind, dürfen keine Staphylokokken enthalten sein. Eine ähnliche Stellung wie die Staphylokokken nehmen auch die Pseudomonaden ein. (37, 47)

Bei den Lebensmitteln wird die Abwesenheit von Streptokokken (Lancefield D-Gruppe) gefordert (Synonym für Streptococcus faecalis). Dieser Mikroorganismus ist letztlich ein Faekalindikator und nimmt eine ähnliche Funktion ein wie E. coli bei den Arzneimitteln. (125)

In der untersuchten pharmazeutischen Firma wurden seit Jahren die Arzneimittel mikrobiologisch kontrolliert. Abgesehen von einzelnen Untersuchungsergebnissen, die nicht Gegenstand dieser Arbeit waren, gab es hinsichtlich einer mikrobiologischen Endkontrolle der Arzneimittel keinerlei Beanstandungen oder gar die Sperre einer Arzneimittelcharge.
Nicht nur Arzneibücher, sondern vor allem Veröffentlichungen aus der Industrie, zeigen die zu ergreifenden Maßnahmen auf, um eine gesicherte mikrobiologische Qualität der Arzneimittel zu garantieren (10, 12, 25, 39, 40, 49, 185, 206, 207).

5.2.1 Gefährdung durch Wirk- und Hilfsstoffe

Mögliche Kontaminationsrisiken sind von den Wirk- und Hilfsstoffen her gesehen in der Literatur ausführlich behandelt worden (7, 10, 11, 19, 26, 37, 48, 87, 91, 95, 102, 110, 131, 141, 144, 190, 205).
Bei unseren Untersuchungen in Wägeraum und deren Beurteilung auf Seite 51 / 52 wurde gezeigt, daß durch den Wägevorgang sowohl sichtbarer "Staub" entsteht und damit die Partikelzahlen anstiegen, als auch die Keimzahlen analog erhöht waren.

WALLHÄUßER (189) teilt die Rohstoffe ähnlich wie bei den Arzneimitteln in Produktklassen nach ihrer Herkunft ein und ordnet ihnen entsprechende zu tolerierende Gesamtkeimzahlen pro g bzw. ml zu.

5.2.2 Gefährdung durch Packmittel

Die zum Einsatz gelangenden Packmittel sind ebenso Gegenstand zahlreicher Untersuchungen(111-116) geworden. Das mögliche Kontaminationsrisiko kann heute bei entsprechender Berücksichtigung der Vorgaben (77, 104, 105) auf ein Minimum gedrückt werden.
Auch bei unserer Untersuchungskampagne zeigte sich, daß die Packmittel im Bereich der Konfektionierung einen nachweisbaren Einfluß auf die Luftqualität hatten. So wird bei der Beurteilung auf Seite 85 derZusammenhang zwischen Tätigkeit des Kartonaufrichtens und den höheren Partikelzahlen in diesem Bereich gezeigt (Tabelle 18, Seite 48).
Wesentlich kritischer sind die sogenannten "Primär-Packmittel" zu betrachten, die im Gegensatz zu den "Sekundär-Packmitteln" in direkten Kontakt mit dem Arzneimittel gelangen und im Gegensatz zu den innerbetrieblich verwendeten Behältnissen, auch im direkten Kontakt mit dem Arzneimittel verbleiben.
So ist z.B. das Ergebnis der Agarflexkultur von der Alufolie auf Seite 91 mit 15 Keimen so zu berücksichtigen, daß Folien grundsätzlich nur dann in direkten Kontakt mit dem Arzneimittel gelangen sollten, wenn kein "Staub" oder keimbeladene Partikel über einen längeren Zeitraum sedimentieren können!
Die Untersuchungsergebnisse der Tabelle 45, Seite 79 , Nr. 1-5, zeigen einen weiteren Bereich, bei dem die unmittelbare Umgebung eines Primärpackmittels untersucht wurde. Man kann davon ausgehen, daß Hüttenglas durch die Herstellungsweise steril ist, lediglich die weitere Verpackung, der Transport und die Lagerung können die von vornherein gute Situation verschlechtern.
Deshalb wurde in der Konfektionierung darauf geachtet, daß Schutzfolien außerhalb des Produktionsbereiches (Graue Zone) im Lagerbereich (Schwarze Zone) entfernt wurden.

Auch Salbentuben werden heute von den Firmen keimarm angeliefert, was durch zahlreiche Untersuchungen (189) bestätigt wurde.
So wurde bei der Untersuchung in der Konfektionierung 2 (Tabelle 50, Seite 83 , Nr. 6-10) der Bereich über den offenen Salbentuben gemessen, der eher eine Gefährdung für das Produkt darstellt, als die angelieferten Tuben.
Dem Wasser als Ausgangsprodukt muß aus mikrobiologischer Sicht besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.
So sind bei den Abklatschuntersuchungen die Bereiche besonders aufgefallen, bei denen entweder Wasser stehen blieb, oder erhöhte Feuchtigkeit herrschte.

Tabelle 57: Obersicht der Agarflexkulturen im Bereich "Wasser"

Tabelle	Seite	Abklatsch Nr.	Abklatsch von	Gesamtkeimzahl	Spezielle Keime
5	29	5	Edelstahlspüle	9	
		8	pH-Meter-Sonde	292	Klebsiell
		15	Putzlumpen, feucht	6475	ps.aerug.
		19	Putzeimer, feucht	13	Enterobac
13	39	15	Duschbecken	massenhaft	
		17	Handtuch	massenhaft	
38	69	3	Rührkessel, Deckel	12600	Enterobac
42	74	10	Waschbecken	massenhaft	24
		11	Waschbecken, Vorderrand	45	Staph.aur
49	81	9	Waschbecken,	659	
		10	Handbürste, naß	650	85
		11	Fußboden	massenhaft	Staph.aur
		12	Putzlappen, feucht	massenhaft	
		13	Putzlappen, naß	massenhaft	
53	84	10	Waschbecken	310	22
		11	Waschbürste	massenhaft	Staph.aur
					Pseudom.a

Aus den Ergebnissen ist ersichtlich, daß es unbedingt notwendig ist, sämtlichen Naßbereichen und dem Wasser allgemein besondere Aufmerksamkeit zu schenken. So müssen die Bereiche um die Waschbecken regelmäßig desinfiziert werden, stehendes Wasser ist zu vermeiden und feuchte Putzutensilien müssen wie bereits angesprochen (Seite 88) behandelt werden.

5.3 Gefährdung durch Personal

Aus mikrobiologischer Sicht ist der Mensch in der Herstellung von Arzneimitteln ein wesentlicher Risikofaktor (53, 177, 182, 192). Er ist ein potentieller Keimträger, der zahlreiche mikrobiologische Lebensgemeinschaften beherbergt.
Bereits ohne Tätigkeiten auszuüben gibt der Mensch kontinuierlich Keime ab (55, 138).
Es wäre allerdings vom Aufwand her nicht zu vertreten und sinnvoll, alle beim Menschen vorkommende Mikroorganismen erfassen zu wollen. Deshalb wird heute in den Pharmabetrieben analog der Lebensmittelindustrie eine regelmäßige Überwachung empfohlen, um zumindest Risikokeime zu erfassen (79, 171).

Durchgeführte Hygienemaßnahmen

1. Ärztliche Untersuchung

Das gesamte Personal im Produktionsbereich wurde mindestens einmal im Jahr untersucht

- Stuhluntersuchungen (Dauerausscheider)
- Rachenabstrich

Allerdings sind einige Firmen dazu übergegangen, keine Rachenabstriche mehr vorzunehmen, da sie als "Momentaufnahme" nicht aussagekräftig genug sind (99).
Um das Produkt richtig schützen zu können, ist es notwendig die Keimabgabe durch den Menschen lokalisieren und dann entsprechend eindämmen zu können.

Auch die auf den Erfahrungen dieser Untersuchungen basierenden Hygieneschulungen, sollen den Mitarbeitern richtiges Verhalten beibringen.
So wurde darauf hingewiesen, daß nach Reisen in südliche Länder und Durchfallerkrankungen eine Stuhluntersuchung zwingend durchgeführt werden muß.
Ebenso darf Personal mit Hautausschlägen, Furunkeln, starken Erkältungen oder Infektionskrankheiten nicht im Produktionsbereich beschäftigt werden.

Die Agarflexkulturen nach KANZ wurden den Mitarbeitern gezeigt, so daß sie die Hygienemaßnahmen "einsehen" konnten (65) = "Motivation".

5.3.1 Haut

Die Keime finden sich vorwiegend in den äußeren Hautschichten, den verhornten Schichten der Epidermis. Der Keimgehalt nimmt von der Oberfläche nach der Tiefe deutlich ab.
Die Hornschicht löst sich dauernd in kleinen Stücken ab, die mit ihren Keimen in die Luft abgegeben werden.
RUSSENBERGER (138) stellte fest, daß zwischen einzelnen Personen große Unterschiede auftraten. Ebenso können von Tag zu Tag bei der gleichen Person beträchtliche Unterschiede auftreten.
So wird heute das Duschen direkt vor Arbeitsbeginn als nicht sinnvoll angesehen, da Messungen ergaben, daß 1 Stunde nach dem Duschen bis zu fünfmal höhere Werte erfaßt wurden (53).
Als Problemzonen der Haut gelten:
Anal- und Genitalgegend, Nabel, Gesicht, Hals, Achselhöhlen, Handinnenfläche, Fingerkuppen, Fingernägel.

5.3.2 Nase und Ohr

Die Nasenhöhle stellt ein Keimreservoir für pathogene Staphylokokken dar (53). Deshalb ist das Niesen in den freien Raum unbedingt zu unterlassen.
Bei Untersuchungen von MEYER-ROHN (in 53) wurde bei 40-75 % aller Personen Staphyloc.aureus gefunden.

Der Gesamtkeimgehalt liegt zwischen 10^6 und 10^7 pro g Nasensekret (HAENEL in 53), meist grampositive Stäbchen und Kokken.
Das Cerumen des äußeren Gehörganges enthält pro g bis zu 10^8 Keime, fast ausschließlich grampositive Stäbchen und Kokken.

5.3.3 Mund, Rachenraum

Die Mundflora ist am artenreichsten, es werden normalerweise 15 - 30 Arten gefunden. Der Speichel enthält 10^6 - 10^8 Keime/ml. Es überwiegen aerobe Bakterien wie vergrünende Streptokokken, saprophytische Neisserien, Korynebakterien und apathogene Staphylokokken.
Die anaerobe Mundflora setzt sich u. a. aus gramnegativen Kokken, Fusobakterien, Bacteroides, Actomycesarten zusammen. Diese Arten besiedeln hauptsächlich die Zahnfleischtaschen sowie Krypten der Tonsillen.
Durch Sprechen, Husten und Niesen gelangen massenhaft Keime in die Luft und ermöglichen dadurch eine "Tröpfchen-Infektion".

5.3.4 Darm

In der sogenannten "Fäkalflora" überwiegen anaerobe sporenlose Stäbchen die anderen Keimarten bei weitem.
Unter den aeroben Keimen sind in erster Linie coliforme, gramnegative Keime wie Klebsiella, Enterobacter und Proteus zu nennen, weiters Enterokokken, aerob wachsende Laktobazillen und schließlich Staphylokokken.
Pro g Stuhl sind bis zu 10^{11} Keime zählbar, davon 10 % züchtbar (53).

Obwohl Coli-Bakterien mengenmäßig gegenüber anderen Keimarten zurücktreten, haben sie sich als Leitindikator für fäkale Verunreinigungen aufgrund ihrer leicht züchtbaren und gut erkennbaren Eigenschaften durchgesetzt.

Das Vorhandensein von Pseudomonas aeruginosa wird in Untersuchungen unterschiedlich beurteilt(in53):

Autor /Jahr der Publikation	Anzahl Ps.aeruginosa-Träger
Ringen und Drake (1952)	11 %
Hunter und Ensign (1947)	15,5%
Lowbury und Fox (1954)	3,2 %
Shooter et al. (1966)	24 %

5.3.5 Tätigkeiten

Wie bereits erwähnt, streut der Mensch laufend mit Keimen beladene Partikel aus (9).
Deshalb sind die Bewegungen auf das absolut Notwendige zu beschränken.
Verschiedene Autoren haben die Keim- und Partikelausstreuung in Abhängigkeit der Tätigkeit und Bekleidung untersucht (9, 55, 138, 191, 211).

Es wurde eindeutig bewiesen, daß bei zunehmender Aktivität die Teilchen- und Keimausstreuuung stark zunimmt.
Sowohl HOBORN (55) als auch BRUNNER et al. (9) kommen zum Ergebnis, daß die Keimausstreuung bei männlichem Arbeitspersonal größer ist als bei weiblichem. Dies auch bei gleicher Tätigkeit.

Brunner (9) kommt zum Ergebnis,daß sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern das "Kniebeugen" die höchsten Werte - signifikant verschieden von allen übrigen Tätigkeiten liefert, dann folgten "Rumpfbeugen", "schnelles Gehen" und "Sprechen"; die signifikant niedrigsten Werte traten beim "langsamen Gehen" auf.

5.3.6 Zusammenfassung der Personaluntersuchungen

Tabelle 58:

Tabelle	Seite	Abklatsch-Nr.	Abklatsch von	Gesamkeimzahl	Anzahl/ Spezielle Keime
5	29	21	desinfizierte Hand	0	
		23	Mundmaske, innen	3510	1/Staph.aur. koag.pos.
		24	Mundmaske, außen	400	50/Staph.aur. koag.neg.
12	38	1	Hand	2	
		3	Haare	1	
		4	Mundmaske, innen	3600	1/Staph.aur. koag.pos.
		5	Mundmaske, außen	185	
		7	Hand, desinfiziert	34	
		8	Mundmaske,innen	2000	200/Staph.aur. koag.neg.
		9	Mundmaske, außen	18	
		12	Mundmaske, außen	1	
42	74	19	Hand	85	1/Staph.aur. koag.neg.
		22	Hand	25	
49	81	1	Hand	1235	69/Staph.aur.
		2	Hand	175	17/ -"-
		3	Hand	59	12/ -"- koag.neg.
53	84	1	Hand	259	
		3	Hand	520	
		4	Hand	600	9/Staph.aur.
		5	Hand, nach Desinf.	203	1/Staph.aur. koag.pos.
		6	Hand	62	
		7	Hand	289	

Die Untersuchungen in der Ampullenstation (Tabelle 5, Seite 29) machen es deutlich, daß die von KANZ (61, 67, 71, 72,210) im OP der Krankenhäuser gefundenen Werte auch in der Pharma-Produktion bestätigt werden.

Nach KANZ gilt der Rachenbereich des Personals als gefährlichster Keimträger, deshalb muß noch einmal an die auf Seite 46 angeführte "Eiserne Maskendisziplin" (KANZ) verwiesen werden. Die hohen Keimzahlen an der Mundmaskeninnenseite sind verständlich und sehr häufig mit pathogenen Keimen versetzt. Das Personal wurde angewiesen, Mundmasken nicht mit den bedeckten Händen anzufassen, zu entfernen (auf Stirne oder vor den Hals) und anschließend wieder aufzusetzen. Das Anfassen der Mundmasken muß entweder einen Wechsel von Maske und Handschuhe bedingen, oder eine Desinfektion der Hände zwingend nach sich ziehe
Die gefundenen Keime auf der Mundmaskenaußenseite (Tabelle 5, Seite 29 Nr. 24; Tabelle 12, Seite 38 , Nr.5, 9 und 12) beweisen die Notwendigkeit des 1-2stündigen Wechsels der Masken.
Das persönliche Verhalten der Mitarbeiter konnte durch entsprechende Unterweisung für die Weiße Zone (Seite 18) als besser bezeichnet werden als in den übrigen Bereichen.
So erbrachten die Agarflexkulturen der Hände des Personals in der Weißen Zone mit 0,2 und 34 Keimen eine geringere Ausbeute als in der Kapselabteilung mit 85 und 25 Keimen oder gar in der Konfektionierung 1 mit 1235, 175, 59 oder in der Konfektionierung 2 mit 259, 520, 600, 203, 62 und 289 Keimen.
Diese Ergebnisse beweisen die Notwendigkeit der regelmäßigen Händedesinfektion der Mitarbeiter in allen Bereichen der Pharma-Produktion. Die gesam notwendigen Maßnahmen zum Schutz der Arzneimittel müssen selbstverständlich analog den Produktkategorien von Seite 10 abgestimmt werden.
Auf das Duschen vor Arbeitsbeginn wurde grundsätzlich verzichtet (Seite 100), die regelmäßige Händedesinfektion wurde nur in der Weißen Zone durchgeführt.
In diesem Zusammenhang ist auch auf das richtige Händetrocknen hinzuweisen (64); es wurden in der untersuchten Firma sowohl Papier-Einmaltücher als auch Handtuchrollen verwendet.

5.3.7 Bekleidung

Die Anforderungen an die Berufskleidung wurden auch hier entsprechend den Kategorien der Arzneimittel (Seite 10) gewählt, da so mit der Einsicht des Personals gerechnet werden konnte.

Ausgehend von den Kenntnissen möglicher Keimausstreuung ist die Kleidung ein wesentlicher Faktor, um das Arzneimittel vor mikrobieller Kontamination zu schützen. In der Pharma-Produktion wurde Berufswäsche aus Mischgewebe eingesetzt, da auch der Tragekomfort zu berücksichtigen ist (Polyester 65-67 %, Baumwolle 33-35 %).

Verschiedene Arbeiten haben die Partikelabgabe in Abhängigkeit der Stoffqualität untersucht (9, 55, 150).
Folgende Stoffqualitäten wurden untersucht (9,150):

- -Baumwolle
- -Mischgewebe
- -Polyäthylen
- -Non-woven (endlose Papierfasern)

Die Bekleidungen aus Baumwolle verursachen die höchsten Ausstreuungen, bei den weiteren Stoffqualitäten zeigte sich, daß nicht nur die Stoffbeschaffenheit, sondern auch der Schnitt einen Einfluß auf die Partikelausstreuung hat. Die Non-woven Bekleidung zeigte keinen signifikanten Unterschied zu den reinen Kunststoffgeweben, Mischgewebe sind wohl deutlich ungünstiger, wiesen aber dennoch überraschend gute Reinraumeigenschaften auf.

Berufskleidung in der Weißen Zone

Produktkategorie 1a (Seite 10)

Wäschestück	Wechsel
– Unterwäsche – Strümpfe (keine reine Baumwolle) – Hose mit Gürtel oder Latzhose – hochgeschlossene Jacke ohne Knöpfe oder Overall – Kopfbedeckung (Haube) oder Kapuze – geschlossene Schuhe – Handschuhe	mindestens täglich, oder bei jedem "Einschleusen" täglich desinfizieren oder bei "Einschleusen"
– Mundschutz	1 - 2 Stunden

Berufskleidung in der Grauen Zone

Produktkategorie 3 (Seite 10)

Das Personal in diesem Bereich war aufgrund unterschiedlicher Funktionen (Wägepersonal, Drageur, Meister) nicht einheitlich gekleidet.

Wäschestück	Wechsel
Arbeitsmantel, lang (darunter meist Privatkleidung)	nach Verschmutzungsgrad, mind. 1 - 2mal wöchentlich
Hose, lang	"
Arbeitsjacke, kurz	"
Arbeitsschuhe	tägliche Desinfektion
Kopfbedeckung	2x wöchentlich

Tabelle 59: Zusammenfassung der Ergebnisse Bekleidung/Schuhe

Tabelle	Seite	Abklatsch Nr.	Abklatsch von	Gesamtkeimzahl	Spezielle Keime
5	29	25	Schuhrücken	800	
6	30	4	Schuhe (Sohle)	Rasenwachstum	
12	38	2	Kopfhaube	5	
		6	Kittel	3	
		10	Schuhrücken	0	
		11	Strümpfe	0	
		13	Strümpfe	13	
42	74	20	Handschuh	45	
		21	Kittel	67	
		23	Handschuh	21	
49	81	5	Kittel	1216	
53	84	2	Handschuh	massenhaft	

Die Ergebnisse der Weißen Zone (Tabelle 5, 6, 12) zeigen, daß selbst das besser geschulte Personal bei den Schuhen keine guten Resultate vorweisen konnte (800 Keime und Rasenwachstum). Hier ist auf die unbedingt täglich durchzuführende Desinfektion hinzuweisen.
Die Ergebnisse der Tabelle 12 zeigen mit 0-13 Keimen ein gutes Ergebnis, das nur durch den täglichen Wäschewechsel erklärbar ist. Außerdem wurden die Messungen nach maximal 3-4stündigem Tragen der Wäsche durchgeführt.
In der Grauen Zone (Tabelle 42, 49, 53) zeigte es sich, daß die Kittel mit 67 und 1216 Keimen wesentlich höhere Zahlen als in der Weißen Zone mit z.B. 3 aufwiesen.
Die Verwendung von Handschuhen, um das Produkt zu schützen, ist nur dann sinnvoll, wenn sie regelmäßig gewechselt werden.
Die gefundenen Keimzahlen von 21, 45 und massenhaft sind im Vergleich zu den Ergebnissen der ungeschützten Hände (Tabelle 58, Seite 103) als eher schlechter zu beurteilen. Die regelmäßige Desinfektion bietet für das Produkt einen besseren Schutz, als zu lange getragene Handschuhe. Selbstverständlich müssen bei der "Sterilherstellung" Handschuhe getragen werden.

5.4 Technik

In den GMP-Regeln (35) werden u.a. allgemeine Anforderungen an "Räumlichkeiten", "Technische Ausrüstung" und "Herstellungsvorgänge" gestellt. Diese allgemeinen Anforderungen haben in der Praxis zu Auslegungen geführt, die Gegenstand zahlreicher Veröffentlichungen waren (97, 100, 101, 4, 56, 57, 86).

Analog den Vorgaben der Produktkategorien (Seite 10) werden die Produktionsräume in entsprechende Klassen eingeteilt, wie es auf Seite 17 und folgende beschrieben wurde.
Die Produktionsräume werden aufgrund der Anforderungen und Erfahrungen mit den Arzneimitteln mit unterschiedlichem Aufwand gebaut.

5.4.1 Raumlufttechnik

Spezielle Bereiche der Medizin und des Gesundheitswesens, in erster Linie der Operationsbereich in Krankenhäusern und bestimmte Herstellungsräume der pharmazeutischen Industrie, unterliegen erhöhten hygienischen Anforderungen. (61, 67, 71, 72)
In ihnen wird eine möglichst geringe Luftkeimzahl angestrebt.

Die Bedeutung der Raumlufttechnik für die Klimatisierung von Operationsräumen bzw. die Gefahr, daß dadurch Krankheitserreger in das aseptische Wundgebiet oder auch auf den Instrumententisch gebracht werden können, ist spätestens durch mehrfache Todesfälle an der Frauenklinik der Universitätsklinik Hamburg seit dem Jahr 1973 bekannt. (73)
Seitdem ist auch die DIN 1946 Blatt 4 (18) in einer jetzt fertiggestellten Neufassung bearbeitet worden. Aufgrund sehr umfangreicher Untersuchungen ist es nachgewiesen, daß bei der neuen, nach dieser DIN gebauten Raumlufttechnik es möglich ist, eine nahezu keimfreie Zuluft zur Verfügung zu stellen.
Davon unberührt ist allerdings die Rein-Raum-Technik, die zwar auch für die Operationssäle eingebaut wird und auch in der pharmazeutischen Industrie z. B. als Laminar-Flow-Anlagen zur Anwendung kommt (103). Diese Anlagen werden auch in Zukunft nur für Einzelfälle, d. h. für Sonderfälle vertretbar sein, da sie sowohl im Bedienungsaufwand als auch von der Frage der entstehenden Kosten kaum tragbare Dimensionen annehmen.
SCHRANK (151) führt in einer Veröffentlichung folgendes aus:
"Es wird darauf hingewiesen, daß es falsch und unökonomisch wäre, sämtliche pharmazeutische Produkte in hochreinen Arbeitsplätzen verarbeiten zu wollen, da einerseits nur wenige Applikationsarten eine absolute Keim- und Partikelfreiheit des Präparates erfordern und andererseits in den meisten Fällen auch mit einfacheren und preisgünstigeren Methoden ein genügender Reinheitsgrad erzielbar ist."
Die technische Gebäudeausrüstung gehört heute nicht nur in der pharmazeutischen Industrie zu einem mit Richtlinien und Normen klar umschriebenen Bereich. (18, 178 - 181)
Diese technische Gebäudeausrüstung beansprucht einen immer größeren Anteil an den Gesamtbaukosten von Gebäuden, der z. B. bei Krankenhäusern bis zu 50 % betragen kann.

Raumlufttechnik-Anlagen im Operationstrakt von Krankenhäusern

Bei zahlreichen Untersuchungen in Operationsbereichen verschiedener Kliniken und Krankenhäuser (73) konnte festgestellt werden, daß das entscheidende Problem der hygienischen Unbedenklichkeit der Frischluft bei strikter Einhaltung der DIN 1946 Blatt 4 (Neufassung) als gelöst gelten kann.

Lüftungs- und Klimaanlagen in der pharmazeutischen Industrie

Um die verschiedenen Auflagen der Keimarmut bzw. der Keimfreiheit von Arzneimitteln erfüllen zu können, ist die pharmazeutische Industrie bestrebt, in den Produktionsräumen möglichst keimarme Verhältnisse zu schaffen, um damit ein aerogenes Infektionsrisiko weitestgehend ausschalten zu können.
Jeder "natürliche" Staub, der innerhalb von geschlossenen Räumen oder im Freien existiert, ist bakterienhaltig.
Für die in der freien Atmosphäre vorhandenen festen und flüssigen Verunreinigungen der Luft sind Teilchengröße und Kornverteilungskurve wesentliche Merkmale (180).
Aufgrund der großen Verdünnung ist der Nachweis von pathogenen Keimen in der Außenluft selten möglich (127, 129, 163).
Hauptsächlich werden krankheitserregende Mikroorganismen in der Luft von Wohn- und Arbeitsräumen nachgewiesen.
In vielen Bereichen der Fertigung und Forschung stört der atmosphärische Staub. Seine Anwesenheit verursacht entweder Ausschuß in der Fertigung durch Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit oder verändert direkt die Qualität der Produkte.
In Gegenwart von Staub bestimmter Korngrößen oder mikrobiologischer Verschmutzung ist in einer Reihe von technologischen Prozessen eine Fertigung oder erfolgreiche Arbeit nicht möglich.
Es ist deshalb Aufgabe der Lüftungstechnik, die Voraussetzungen für eine entsprechende Produktion zu gewährleisten (13).

5.4.1.1 Beschreibung der vorhandenen Belüftungsweisen in der untersuchten Firma

1. Natürliche Lüftung (Fensterlüftung)
2. Lüftungstechnische Anlagen (Mischluftbetrieb)
3. Lüftungsanlage mit Kühlung und Umluftbetrieb (Konfektionierung)
4. Klimaanlage (Weiße Zone)
5. Laminar-Flow-Einheiten

Ebenso wie die in Tabelle 1 auf Seite 10 aufgeführten Anforderungen an die Endprodukte wurden in einer VDI-Norm und einem U.S. Federal Standard die Normen für die Partikelzahlen und Keimzahllimits festgelegt.

Tabelle 60: Reinheitsklassen nach VDI 2083 (180. 181) und U.S.-Federal-Standard 209/209 a,b (in 189)

Reinheitsklasse		Partikelzahl/m³			Keimzahllimit/m³
VDI	Fed.Std.	> 0,5 µm	> 1 µm	> 5 µm	(gewünscht)
-	100	$3{,}5 \cdot 10^3$			in LF-Einheiten < 1
3	-	$4 \cdot 10^3$	10^3	$3 \cdot 10$	< 10
4	-	$4 \cdot 10^4$	10^4	$3 \cdot 10^2$	< 50
	10000	$3{,}5 \cdot 10^5$		$2{,}3 \cdot 10^3$	
5	-	$4 \cdot 10^5$	10^5	$3 \cdot 10^3$	< 200
-	100000	$3{,}5 \cdot 10^6$	-	$2{,}5 \cdot 10^4$	
6	-	$4 \cdot 10^6$	10^6	$3 \cdot 10^4$	< 500
7	-	$4 \cdot 10^7$	10^7	$3 \cdot 10^5$	

Die Gesamtbewertung der Raumluft in der untersuchten pharmazeutischen Firma soll an der Vorgabe in Tabelle 60 erfolgen.

5.4.1.2 Zuluft der Weißen Zone

Die Zusammenfassung der Partikelzahlen der Zuluft ist in Tabelle 14, Seite 40 aufgeführt. Danach erfüllt die Zuluft mit maximal 154 Partikeln/m^3 ohne Probleme die Anforderungen der VDI-Reinheitsklasse 4, die für konventionelle Sterilräume gelten.
Auch die Keimzahlen mit maximal 13 Keimen/m^3 erfüllen das vorgegebene Limit mit < 50 Keimen/m^3. (Tabelle 15, Seite 41)

5.4.1.3 Raumluft der Weißen Zone

Die Ergebnisse der Partikelzahlen sind in Tabelle 16, Seite 42 zusammengefaßt und erfüllen auch hier mit maximal 9793 Partikeln die Vorgaben für einen konventionellen Sterilraum.
Die Ergebnisse der Keimzahlen sind in Tabelle 17, Seite 44 zusammengefaßt und werden auf den Seiten 42 und 43 bewertet. Danach lag der Durchschnittswert der Messungen während der Abfüllung mit 26 Keimen/m^3 unter dem von WALLHÄUßER (189) mit 50 Keimen/m^3 angegebenen Wert für konventionelle Sterilräume.
Wie auf Seite 42 aufgeführt, sind die Meßwerte nicht unter normalen Produktionsbedingungen durchgeführt worden, da das Untersuchungspersonal zusätzlich im Abfüllraum vorhanden war.

5.4.1.4 Zuluft der Grauen Zone (Kapselabfüllung)

Die in Tabelle 43, Seite 75 aufgeführten Zuluftmessungen zeigen den graduellen Unterschied einer Klimaanlage und einer lüftungstechnischen Anlage (siehe Seite 109). Trotzdem erfüllt die Zuluft die Bedingungen der Reinheitsklasse 3.

5.4.1.5 Raumluft der Grauen Zone

Die Raumluftuntersuchungen in der Grauen Zone sind je nach Meßort und entsprechender Tätigkeit bei den einzelnen Untersuchungen bereits beurteilt worden:

Tabelle 61: Raumluft der Grauen Zone

Raum	Tabelle	Seite	Beurteilung Seite
Wägeraum	18	48	51 - 52
Mischraum 1	22	54	56 - 57
Mischraum 2	26	59	61
Tablettierraum	30	63	65 - 66
Dragierung	35	67	69 - 70
Kapselabfüllung	39	72	75 - 76
Konfektionierung 1	45	79	85 - 87
Konfektionierung 2	50	83	

In der Produktion für orale Produkte lagen die Keimzahlen der Raumluft in einem Bereich der den Vorgaben der Reinheitsklassen 5-6 nach VDI 2083 (Seite 110) entsprechen.
Nach KANZ ist jedoch eine Bewertung der Gesamtkeimzahl für solche Räume nicht sinnvoll, die keine besonderen Hygieneanforderungen wie z.B. ein OP erfüllen müssen. Lediglich die pathogenen Keime spielen auf alle Fälle eine Rolle.
Bei der Bewertung der vorliegenden Meßergebnisse muß berücksichtigt werden, daß während der Messungen im Mischraum 2, dem Tablettierraum und dem Dragierraum die Lüftungsanlage ausgefallen war. Außerdem waren während der Untersuchungen im Dragierraum 4 Personen weniger anwesend.
In der Konfektionierung muß man bei der Bewertung bedenken, daß lediglich im Sommer eine Lüftungsanlage mit Kühlung betrieben wird. Die Luft der Konfektionierung wurde in diesem Fall also nur durch "natürliche Lüftung" (Fenster, Türen, Ritzen) erneuert.
Es konnte damit bei den Untersuchungen in der Grauen Zone gezeigt werden, daß selbst nur durch das Vorhandensein einer Lüftungstechnischen Anlage mit Mischluftbetrieb die Raumluftbedingungen für eine gute Produktion gegeben waren.
Deutlich gemacht wurde jedoch sowohl beim "Wiegen" (Tabelle 18, Seite 48) als auch beim "Preßluftreinigen" (Tabelle 45, Seite 79 und Seite 86), daß das Verhalten des Personals ein größeres Risiko für das Produkt bedeutet, als die allgemeinen Umgebungsbedingungen. Es muß deshalb

noch einmal deutlich gemacht werden, daß durch Personalschulung und dem Durchleuchten des Betriebsablaufs (vermeiden von unnötigem Hantieren) die Qualität der Produktionsbedingungen gesteigert werden kann.

5.4.1.6 Raumluft der Schwarzen Zone

Die in Tabelle 54, Seite 90 und Tabelle 55, Seite 91 aufgeführten Partikelzahlen liegen in einem Bereich von 15 311 bis 39 017 Partikel/m^3 und somit im Limit der Reinheitsklasse 4 nach VDI 2083. Die Keimzahlen liegen mit 73 bis 260 Keimen/m^3 sogar im Bereich, den WALLHÄUßER für die Herstellung von Präparaten der Kategorie 3 von Seite 10 angibt.

5.4.1.7 Partikelmessungen in Relation zu Keimzahlmessungen

Verschiedene Autoren haben versucht, eine Relation zwischen Partikelgehalt der Luft und der Keimzahl zu treffen, um über die Qualität eine Aussage machen zu können.
So werden für bioreine Räume Verhältnisse Keimzahl/Partikelzahl von 1: 50 000 bis 1: 200 000 angegeben (31,151). Für "unbeeinflußte, natürliche" Luft werden Werte von 1: 50 bis 1 : 100 angegeben (31).
Bei der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, sowohl für die Zuluft als auch für die Raumluft das Verhältnis Keimzahl zu Partikelzahl auszurechnen.
Es ergaben sich jedoch Werte, bei denen eine Korrelation nicht festgestellt werden konnte und somit keinerlei Aussagekraft besitzen würden. Außerdem ist nach KANZ, wie auf Seite 112 aufgeführt, eine Bewertung der Gesamtkeimzahl nur dann sinnvoll, wenn die Räume besondere Hygieneanforderungen (z.B. OP) erfüllen müssen.
Welche Keimzahl in der Raumluft tolerierbar ist, hängt auch von der jeweiligen Nutzung eines Raumes ab. Die von KANZ (in 189) durchgeführten Keimzahlbestimmungen in Verkaufsräumen ergaben z.B. für ein Gemüsegeschäft 5778, eine Markthalle 4077, eine Gemischtwarenhandlung 2120 und eine Fleischerei 1589 Keime/m^3.
Es konnte in Tabelle 34, Seite 65 gezeigt werden, daß bei der Verarbeitung eines Pflanzenextraktes trotz geringerer Partikelzahl höhere Keimzahlen nachgewiesen wurden. Auch dies macht die Abhängigkeit des hygienischen Zustands von äußeren Faktoren, wie z.B. vom jeweils verarbeitenden Material deutlich.

5.5 Kontaktkeime auf der Ausrüstung

5.5.1 Bewertung der Agarflex-Untersuchungsmethode

Das direkte Agar-Kontaktkulturverfahren (29) ermöglicht die topografische Erfassung einer Fläche. Andere Abklatschkulturen wurden wie bei GRÄF (38) beschrieben nicht eingesetzt.
Daraus allerdings Grenzwerte für gesamte Oberflächen ableiten zu wollen, wurde von verschiedenen Autoren (82) abgelehnt.
KRETZSCHMAR und WITT (82) hatten bei Untersuchungen von sehr großen Keimzahlen, wie sie selbst auf sehr stark verschmutzten Oberflächen nicht vorkommen, Streuungen der Keimzahlen von $\pm$ 50 % festgestellt.
Für den Bereich sehr großer Keimzahlen und bei Anwendung statistischer Bewertungsverfahren trat eine Fehlerbreite von $\pm$ 5 % auf.
Deshalb könnte bei ungleichmäßig oder gering kontaminierten Oberflächen ein falscher Schluß auf den Gesamtkeimgehalt und den Verschmutzungsgrad gelegt werden.
KRETZSCHMAR (82) kommt deshalb zum Schluß, daß eine Festlegung von Grenzwerten nicht sinnvoll sei, um eine Aussage treffen zu können, ob die Fläche genügend gereinigt oder desinfiziert wurde.
Er schlägt deshalb Hygiene-Kategorien vor:

- o sehr sauber
- o ausreichend sauber
- o verschmutzt
- o grob verschmutzt.

Allderdings gilt diese Klassierung nur mit der Einschränkung, daß pathogene Keime in keinem Fall nachgewiesen werden können.

5.5.1.1 Ergebnisse der Fußbodenuntersuchungen

Die Fußbodenkeimzahlen in den verschiedenen Reinraumklassen sind direkt abhängig von der Qualität der durchgeführten Maßnahmen.
Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht der verschiedenen Bereiche:

Tabelle 62: Fußböden/Abklatschergebnisse

Raum	Tabelle Nr.	Seite	Abklatsch-Nr.	Gesamtkeimzahl	Anzahl/ Spezielle Keime
Ansatzraum	5	29	1 2 3 14	280 83 9 37	6/Enterobacter, 1/Staph.aur. koag.pos.
Abfüllraum	13	39	1	3	
Schleuse			10	43	
Schleusenvorraum			15 16	massenhaft 2050	
Wägeraum	21	50	4	304	
Kapselabfüllung	42	74	1	massenhaft	
Konfektionierung 1	49	81	11	massenhaft	85/Staph.aur.

Die Ergebnisse der Tabelle 62 zeigen eindeutig, daß durch regelmäßig durchgeführte Desinfektionsmaßnahmen in der Weißen Zone die Keimzahlen niedriger als in den übrigen Bereichen der Produktion waren.
Auch die Grafik 1 auf Seite 31 beweist, daß richtig angewendete Methoden eine Keimreduzierung bringen.
Als besondere Problembereiche erwiesen sich sämtliche Zonen, bei denen Wasserreste für eine Keimvermehrung sorgen konnten. So z.B. im Schleusenvorraum bei der Dusche und bei Untersuchungen in der Nähe von Waschbecken.
In diesem Zusammenhang soll noch einmal auch auf die Gefahr der Keimvermehrung und -verbreitung durch feuchte und falsch aufbewahrte Putzutensilien hingewiesen werden (siehe Seite 77).

Nach Untersuchungen von KANZ (in 189) schwankt der Keimgehalt des Fußbodens von Operationssälen zwischen 18 und 340 Keimen/75 cm^2 Abklatschfläche.
Daß das richtige hygienische Verhalten wichtig ist, zeigt sich in der Forderung von KANZ, daß nach jedem Wäsche- oder Verbandwechsel im Krankenhaus eine Fußbodendesinfektion erfolgen sollte.
Nach der Richtlinie für die Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Krankenhausinfektionen (Bundesgesundheitsblatt 19 [1976] 1-7) sind Bereiche, die besonders vor Infektionen geschützt werden müssen, oder von denen bevorzugt Infektionen ausgehen, mindestens einmal täglich zu desinfizieren.

5.5.2 Reinigungskontrolle

Um eine bessere Kontrolle der durchgeführten Reinigung (170, 174) und eine den GMP-Regeln entsprechende Dokumentation zu erhalten, wurde nach der Untersuchungs-Kampagne für die pharmazeutische Produktion folgendes einfaches System eingeführt (46):

Das Kriterium für die Verschmutzung ist die Nachweisgrenze. Die älteste, einfachste und für viele Prozesse auch sinnvollste ist die der visuellen Kontrolle.

ALTENSCHMIDT leitet aus den Angaben von LINES folgendes ab (in 46):

1. Die Grenze der optischen Nachweisbarkeit mit dem Auge liegt bei Partikeln etwa ab 20 µm, vorausgesetzt zwischen Partikel und Untergrund besteht ein genügend starker Farbkontrast. Ein Würfel dieser Kantenlänge würde bei einer Dichte von 1,3 g/ml ca. 0,01 µg wiegen
2. Analytische Verfahren können Stoffmengen bis auf 1 pg herab nachweisen.
3. Die dritte Möglichkeit besteht in der mikrobiologischen Überprüfung des Erfolgs der Reinigungsmaßnahmen. Dies allerdings nur unter bestimmten Bedingungen einer regelmäßigen Desinfektion in keimarmen Räumen.

Zur Dokumentation wurde ein Reinigungsetikett entworfen, das den "Geist von GMP" in angemessener Weise erfüllt und in der Handhabung je nach Reinheitsklasse modifiziert werden kann.

Reinigungsetikett

Gereinigt
MASCHINE/.....
GERÄT .....
DATUM .....
KONTROLLE .....

Handhabung bei Maschinen

Das Etikett wird von der Person, die reinigt, unterschrieben und angebracht.
Während der Arbeit mit den Maschinen muß ein Etikett sichtbar angebracht sein.
Nach täglichem Arbeitsschluß, Chargen- oder Produktwechsel wird das Etikett auf das betreffende Chargenblatt geklebt.
Das Etikett verliert also an der Maschine nach jeder Unterbrechung durch

- täglichen Arbeitsschluß
- Chargen- oder Produktwechsel

seine Gültigkeit und muß entfernt werden.

Handhabung für Behälter

Jeder Behälter für Granulate (etc.) muß gereinigt sein. Das Etikett "Gereinigt" verbleibt bis zur Weiterverarbeitung am Behälter und wird dann auf das neue Chargenprotokoll geklebt.

Mit diesem recht einfachen System kann jederzeit die Durchführung der vorgegebenen Reinigungsmaßnahmen überprüft werden und dient als Grundlage für notwendige Kontrollen.

5.5.3 Desinfektionsmaßnahmen

Nach einer gründlichen Reinigung muß gegebenenfalls mit den entsprechenden Desinfektionsmitteln (16) in der richtigen Dosierung desinfiziert werden.
Bei der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß der notwendigen Desinfektion lediglich in der Sterilabteilung die richtige Bedeutung zugemessen wurde. Dies ergaben z.B. die Untersuchungen der Hände, wie sie in Tabelle 58, Seite 103 zusammengefaßt sind.
Der Betrieb wurde aufgrund der Untersuchungen angewiesen, einen Desinfektionsplan für alle Produktionsbereiche auszuarbeiten und das Personal speziell für diese Arbeit zu unterrichten.
Diese Maßnahmen sind im Zusammenhang mit einem "Hygiene-Programm" zu sehen, das heute in der Pharma-Produktion üblich ist (106).
Es liegen bereits Veröffentlichungen vor, die sich mit der Überwachung der Hygienemaßnahmen durch spezielle Hygiene-Dienstleistungsunternehmen beschäftigen (155).

6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit werden Untersuchungsmethoden und -ergebnisse zur Produktionshygiene in Pharmabetrieben aufgezeigt.

Um das Auftreten von Luftkeimen und ein damit verbundenes Risiko vermeiden zu können, ist es notwendig, exakte Analysen über die Herkunft der Keime anzustellen. Deren Ergebnisse erlauben es, durch gezielte Bekämpfungsmaßnahmen einer Entstehung dieser Luftkeime weitgehend vorzubeugen.

Als Beispiel einer derartigen Untersuchung wurden nach dem Klinikschema von KANZ Messungen in einem pharmazeutischen Betrieb vorgenommen.

Die Messungen erstreckten sich auf die Steril-Abteilung, die Produktion analog den Herstellungsstufen vom Verwiegen über Granulieren der Tablettenmassen bis zum Verpressen und Dragieren. Der anschließende Vorgang der Konfektionierung wurde ebenso unter dem Blickwinkel einer möglichen Kontamination des Arzneimittels betrachtet. Messungen der Lagerbedingungen ergänzten die Untersuchungen während der Herstellung.

Für die Erfassung der Luftkeime wurden fünf verschiedene Methoden angewendet:

1. Slit-Sampler

Hier läßt sich mit einem relativ geringen Geräteaufwand (nur 1 Agarplatte) aufgrund der Drehung der Platte eine zeitliche Verteilung der Keimkonzentration im Verlauf einer Probennahme ermitteln.

2. Andersen-Sampler

Im Unterschied zum Slit-Sampler kann mit dem Andersen-Sampler eine Größenerfassung der keimbeladenen Partikel erfolgen und daraus ein mögliches Risiko (lungengängige Keime) abgeleitet werden.

3. Glass-Impinger

Bei dieser Methode wird die Luft durch eine Pufferlösung angesaugt. Die Methode diente deshalb zum Nachweis von anaeroben Sporenbildnern.

4. Sartorius-Membranfilter

Durch Einstellung einer geeigneten Ansauggeschwindigkeit kann auch im Laminar-Flow isokinetisch gearbeitet werden.

5. Sedimentationsplatten

Damit wurden sedimentierfähige Luftkeime erfaßt.

Die Messung der Partikelzahlen mit dem Royco-Partikel-Zähler ergänzte die Luftkeimuntersuchung. Dabei wurden Partikel > 3/um und 5/um getrennt erfaßt.
Eine Korrelation der Keimzahlen zu den Partikelzahlen und damit eine Aussage über die Luftqualität konnte aufgrund der Ergebnisse nicht festgelegt werden.
Für die Erfassung der primären Kontaktkeime, die sekundär zu Luftkeimen werden können, wurden Agarflexkulturen nach KANZ eingesetzt.
Kontaktkeimuntersuchungen wurden sowohl am Personal als auch an Maschinen, Geräten und der Ausrüstung (z.B. Fußboden) durchgeführt.
Bei den Untersuchungen zeigte es sich, daß gemäß einer Einteilung in Produktkategorien die Ergebnisse der Herstellungsbereiche entsprechend unterschiedlich ausfielen.
Dies war zum einen auf den vorgegebenen technischen Standard und zum anderen auf das unterschiedliche Hygienebewußtsein der Mitarbeiter zurückzuführen.
So erfüllten die Zuluft und die Raumluftbedingungen der Sterilabteilung die heute vorgegebenen Standards.
Bei den übrigen Produktionsbereichen konnte gezeigt werden, daß bei einem relativ geringen technischen Aufwand es wesentlich darauf ankommt, den Herstellungsablauf durch das Verhalten des Personals im Griff zu haben. Hier liegt durch ein mögliches Fehlverhalten das größte Risiko auch aus hygienischer Sicht.
Es konnte gezeigt werden, daß relativ einfache lüftungstechnische Anlagen Reinheitsklassen hervorbringen, die dem allgemeinen Standard einer Pharma-Produktion durchaus gerecht werden.
Eine mögliche Verbesserung der Produktionsbedingungen wird an konkreten Beispielen aufgezeigt.

7. LITERATUR

(1) Abdou, M. A.-F.: Luftkeimsammler RCS, Das ärztliche Laboratorium, 6, 20 - 26 (1979)

(2) Abdou, M. A.-F.: In Pharmazeutika unerwünschte Mikroorganismen, Pharm. Ind. 35, Nr. 12, 857 - 867 (1973)

(3) Acklin, O., Schmid, M.: Aerosole in der Lufthygiene und Luftdesinfektion, Therap. Umschau 6, 1, 53 (1949)

(4) Altenschmidt, W. u. Liske, Th.: Betrachtungen zum Problem der substantiellen Kontamination in pharmazeutischen Fertigungsräumen, Pharm. Ind. 34, Nr. 1, 51 - 54 (1972)

(5) Arbeitskreis Reine Räume e. V., Reine Räume und Werkplätze, Richtlinien (1966)

(6) Aye, R.-D.: Die Bestimmung der Luftkeimzahl, Pharmazeutische Zeitung 10, 419 - 425 (1978)

(7) Besajew, Ch., Mayer, F.: Vermeidung von mikrobiologischen Wachstumsprozessen auf Tabletten und Dragees, Zbl. Pharm. 116, Nr. 2, 163 - 170 (1977)

(8) Borneff, J., Hygiene, dtv. WR 4088, Stuttgart (1971)

(9) Brunner, A., Russenberger, H. J., Wanner, H. U.: Keim- und Partikelausstreuung in Abhängigkeit der Tätigkeit und Bekleidung, Chem. Rundschau, 30, Nr. 37, 7 - 10 (1977)

(10) Bühlmann, X. et al.: Zur antimikrobiellen Behandlung pharmazeutischer Ausgangsstoffe, Pharm. Ind. 39, Nr. 8, S. 815 - 818 (1977)

(11) Bühlmann, X. et al.: Prüfung pharmazeutischer Hilfsstoffe auf mikrobielle Kontamination, Pharm. Ind. 34, Nr. 8, 562 - 566 (1972)

(12) Burjanek, J., Synek, J.: Mikrobiologische Reinheit von Arzneimitteln und die Einwirkung von ionisierender Strahlung, Zbl. Pharm. 113, Nr. 6, 577 - 584 (1974)

(13) Delbag Luftfilter, Lüftungstechnik I, Ringmappe Literatur (1970)

(14) Delbag Luftfilter, Klimatechnik I, Ringmappe Literatur (1969)

(15) Delbag Luftfilter, Klimatechnik II, Ringmappe Literatur (1970)

(16) Desinfektionsmittel-Verzeichnis, V. Liste, Deutsche Apotheker Zeitung, 119, Nr. 30, 1205 - 1214 (1979)

(17) Dimmick, R. L. u. Akers, A. B.: An Introduction to Experimental Aerobiology, Wiley & Sons, New York (1969)

(18) DIN 1946, Blatt 4, Raumlufttechnische Anlagen in Krankenhäusern (1978)

(19) Dolder, R.: Korrelation Keimzahl - Pyrogenität, Schweiz. Apoth. Ztg. 117, Nr. 16, 425 (1979)

(20) Dony, J., Gerard, P.: "La contamination microbienne des medicaments et l' etablissement de normes de qualitē bacteriologique", J. Mond. Pharm. 1, 11 (1968)

(21) Dressel, M. et al.: Entwurf einer Rahmen-Hygiene-Richtlinie für die Produktion von Arzneimitteln und von Gesundheitspflegemitteln, Pharm. 114, Heft 8, 837 - 846 (1975)

(22) Eder, H.: Produktionshygiene in der Praxis, Pharm. Ind. 32, Nr. 12, 1090 - 1095 (1970)

(23) Einsporn, O.: Reine Räume für Industrie und Medizin, APV Informationsdienst 15, Nr. 1, 1 - 14 (1969)

(24) Engel, A.; Linder, K. E.: Communication from the National Board of Health, No. 115, "Production Hygiene and Bacteriological Control in the Manufacture of Pharmaceuticals, Stockholm (1966)

(25) Entwurf zum Europäischen Arzneibuch, Control of Microbiological Contamination in Products not required to comply with the test for sterility, (28. 5. 1979)

(26) Fernandesz, G.-S. et al.: Fungi as contaminants in the pharmaceutical industry., Pharm. Acta, Helv. 52, Nr. 11, 267 - 270 (197

(27) FIP, Mikrobiologische Reinheit von Arzneimitteln, die nicht steril sein müssen, Pharm. Acta Helv. 51, Nr. 3, 41 - 49 (1976)

(28) Fischer, B.: Die Luft als Träger mikrobieller Verunreinigungen, Pharm. Ind. 32, 11a, 1025 - 1031 (1970)

(29) Fraunhoffer, H.: Bakteriologische Umgebungsuntersuchung unter Verwendung einer neuartigen Abklatschkultur, Dissertation Ludwig-Maximilian-Universität, München (1959)

(30) Gail, L., Hortig, H.-P.: Die Integration der LF-Technik in die Raumbelüftung, Pharm. Ind. 39, Nr. 3, 265 - 268 (1977)

(31) Gay, M., Gallien, R.: Rein-Raum-Technik in Pharma-Betrieben - Erfahrungen und kritische Betrachtungen, speziell aus mikrobiologischer Sicht. Pharm. Ind. 32, 1099 - 1104 (1970)

(32) Gay, M., Gallien, R.: Rein-Raum-Technik in Pharma-Betrieben, Pharm. Ind. 32, 1099 - 1104 (1970)

(33) Gerhard, P.: Kontrolle der Raumluft in der pharm. Industrie, J. Pharm. Belg., Bruxelles 30, Nr. 4, 325 - 350 (1975)

(34) Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts (2. AMG) Bundesgesetzblatt I, S. 2448 (1976)

(35) Revidierte Grundregeln der WHO für die Herstellung von Arzneimitteln und die Sicherung ihrer Qualität (GMP-Regeln), Bundesanzeiger Nr. 1, S. 1 ff. (1978)

(36) Gierhake, W.: Hygiene im Krankenhaus, Deutsches Ärzteblatt, Nr. 13, 884 - 887 (1977)

(37) Goldman, Ch. L.: Microorganisms isolated from cosmetics, Drug Cosmetic Ind. 117, 40 - 41 (1975)

(38) Gräf, W.: Herstellung und Anwendung einfacher Agarabklatschkulturen, Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B 159, 291 - 297 (1974)

(39) Grigo, J.: Vorschriften der USP XIX für den mikrobiologischen Limit-Test, Pharm. Ind. 37, Nr. 4, 268 - 271 (1975)

(40) Grigo, J., Costin, J. D.: Vorschriften der USP XIX für die Anwendung von Bioindikatoren zur Sterilitätskontrolle, Pharm. Ind. 37, Nr. 3, 179 - 181 (1975)

(41) Grigo, J.: Mikrobielle Reinheit von Wirk- und Hilfsstoffen, Acta Pharmaceutica Technologica 3, 13 - 46 (1977)

(42) Gundermann, K.-O.: Die Keimbelastung in verschiedenen Krankenhausbereichen, Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B159, 231 - 243 (1974)

(43) Haenel, H.: Zbl. Bakteriol. Parasitenkunde, Infektionskrankheiten Hyg., I. Abt., Ref. 176, 1 (1960)

(44) Härtling, Chr.: Untersuchungen über den mikrobiologischen Zustand von Enzympräparaten, Pharm. Zeitung 123, Nr. 48, 2185 - 2187 (1978)

(45) Hamacher, H.: Augenarzneien, mikrobiologische und biopharmazeugische Aspekte, Pharmazie in unserer Zeit, 5, Nr. 3, 77 - 93 (1976)

(46) Hanke, G.: Reinigungsmaßnahmen, Acta Pharm. Technologica 3, 187 - 195 (1977)

(47) Hecker, W. et al.: Isolation and Differentiation of Clinically Important Pseudomonas Species, Pharm. Ind. 38, Nr. 4, 373 - 378 (1976)

(48) Hein, H., Miklovich, M.: Untersuchungen über den Keimgehalt einiger zur Herstellung von Arzneimitteln benutzter Roh- und Hilfsstoffe,
1. Mitteilung: Pharm. Ind. 38, Nr. 4, 407 - 411 (1976)
2. Mitteilung: Pharm. Ind. 38, Nr. 5, 490 - 492 (1976)

(49) Hempel, H.-E.: Planung und Organisation der sterilen Herstellung von Arzneimitteln, Acta Pharmaceutica Technologica 3, 89 - 104 (1977)

(50) Henning, H. M.: Der Nachweis von Salmonellen und Escherichia coli in pharm. Zubereitungen, Pharm. Ind. 34, Nr. 8, 552 - 554 (1972)

(51) Henning, H. M.: Prüfung auf Enterobacteriaceae, Pharm. Ind. 34, Nr. 8, 554 - 561 (1972)

(52) Herstellung und Kontrolle in pharmazeutischen Fabrikationsfirmen,, Chemische Rundschau, 25 (1972) und 26 (1973)

(53) Hess, H. K.: Personelle Hygiene bei der Herstellung pharmazeutischer Präparate, Pharm. Ind. 11a, 1019 - 1024 (1970)

(54) Hippenmeier, F.: Herstellung und Kontrolle pharmazeutischer Präparate, Chemische Rundschau, Habilitationsschrift (1975)

(55) Hoborn, J.: Mensch, Bekleidung und Rein-Raum-Technik, medita 8/9, 46 - 51 (1977)

(56) Hortig, H.-P.: Oberblick über den derzeitigen Entwicklungsstand auf dem Gebiet der Reinraumtechnik in der pharmazeutischen Fertigung, Acta Pharmaceutica Technologica 3, 171 - 186 (1977)

(57) Hortig, H.-P.: Internationales Symposium Reinraumtechnik 1978, Pharm. Ind. 40, Nr. 11, 1098 - 1099 (1978)

(58) Kallings, L. O. u. Ernerfeldt, F.: "Endbericht der Königl. Schwed. Medizin, Kommission", Stockholm (1965)

(59) Kallings, L. O., Ringertz, O. u. Silverstolpe, L.: "Microbiologic Contamination of Medical Preparations", Acta Pharmaceutica Suecica 3, 219 (1966)

(60) Kanz, E.: Pharm. Ind. 24, 556 (1962)

(61) Kanz, E.: Ermittlung von Infektionswegen in Krankenanstalten, Darmstädter Briefe, 8/9 (1963)

(62) Kanz, E.: Hospitalismus-Fibel, Kohlhammer-Verlag, Stuttgart (1966

(63) Kanz, E.: Luft- und Staubkeime als Problem der Arbeitsräume, Beispiel angewandter Forschung, Jahrbuch der Fraunhofer-Gesellschaft 8, München (1966/67)

(64) Kanz, E.; Kaute, U.: Hygienisch-bakteriologische Untersuchungen über die Verwendbarkeit von Heißlufttrocknern, Gesundheitswesen und Desinfektion 1 (1968)

(65) Kanz, E.: Alte Ziele, neue Wege: Angewandte Hygiene, Jahrbuch der Fraunhofer - Gesellschaft (1968/69)

(66) Kanz, E.: Aufgaben der Kontrollmaßnahmen, Lehrtafel nach Prof. Dr. med. E. Kanz

(67) Kanz, E.: Infektionsbekämpfung im Operationsbereich, Arch. Hyg. 1 188 (1970)

(68) Kanz, E.: Aseptik in der Chirurgie, Urban und Schwarzenberg, München (1971)

(69) Kanz, E.: Biokontamination im Forschungslabor und Krankenhaus. In "Arbeit und Fertigung in Reinen Räumen", Eurocontamination Stuttgart, S. 175 - 181 (1971)

(70) Kanz, E.: Probleme der Betriebshygiene in Pharmabetrieben, Vortrag Landesgruppe Bayern des BPI am 22. 3. 1972 in München

(71) Kanz, E.: Krankenhaushygiene, 4 - 16 u. 19 - 26, Hospital Hygiene 67 (1975)

(72) Kanz, E.: Infektionsrisiken im Krankenhaus, Schwesternrevue, 1/2 (1975)

(73) Kanz, E.: Persönliche Mitteilung (1978)

(74) Kleinert, J.: Mikrobiologie und Lebensmittelverderb, Internationale Fachschrift für die Schokoladenindustrie, Vol. XXVI, Nr. 6, 3 - 11 (1971)

(75) Kleist, H.-U.: Hygieneketten aufbauen, Lebensmitteltechnik 7, Nr. 6, 3 - 12 (1975)

(76) Kleist, H.-U.: Produktionshygiene mit System, Seifen, Öle, Fette, Wachse, 101, Nr. 17, 3 - 7 (1975)

(77) Klingelhöller, W.: Hygienisch einwandfreie Packmittel, Pharm. Ind. 37, Nr. 11a 947 - 950 (1975)

(78) Kofler, W., Benger, J.: Grundsätzliches zur Beurteilung von Staubniederschlagsmeßergebnissen im Alpenraum, Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B161, 351 - 361 (1976)

(79) Köppel, E.: Kontrollmöglichkeiten der Personalhygiene, Milchwirtschaftliche Berichte 48, 155 - 160 (1976)

(80) Koppensteiner, G. et al.: Versuche zur Entpyrogenisierung parenteraler Arzneimittel, Pharm. Ind. 38, Nr. 9, 827 - 831 (1976)

(81) Kraus, P.-V.: Die Funktion des Krankenhausapothekers im Rahmen der Hospitalismusbekämpfung, Deutsche Apotheker-Zeitung 117, Nr. 19, 727 - 731 (1977)

(82) Kretzschmar, W., Rasch, U.: Bestimmung der Keimzahl von Oberflächen, Zbl. Pharm. 117, Nr. 10, 1042 - 1046 (1978)

(83) Krüger, D.-T., Sirch, E.: Neues wirtschaftliches Verfahren zur partikelarmen kontinuierlichen Sterilisation von Glasbehältnissen für parenterale Arzneimittel, Pharm. Ind. 39, Nr. 4, 372 - 376 (1977)

(84) Krüger, D.: Bestrebungen und gesetzliche Entwicklung auf dem Gebiet der Produktionshygiene und bakteriologischen Produktionskontrolle, Pharm. Ind. 32, 4a, 259 - 263 (1970)

(85) Krüger, D.: Die Anwendung der Rein-Raum-Technik in pharmazeutischen Betrieben und mikrobiologischen Untersuchungs-Laboratorien, Pharm. Ind. 34, Nr. 9a, 646 - 652 (1972)

(86) Krüger, D., Melchert, H.: Hygienetechnologische Gesichtspunkte bei der Planung und Überwachung von Klimaanlagen für Räume mit besonderen Reinheitsanforderungen,
Teil A, Pharm. Ind. 37, Nr. 3, 167 - 169 (1974)
Teil B, Pharm. Ind. 37, Nr. 4, 271 - 278 (1975)

(87) Krüger, D., Zimmermann, G.: Untersuchungsgang bei der bakteriologischen Prüfung von nichtsterilen Arzneimitteln sowie Wirk- und Hilfsstoffen auf Keimzahl und Keimart, Pharm. Ind. 37, Nr. 5, 351 - 356 (1975)

(88) Krüger, D., Huber, W.: Planung und Einrichtung von mikrobiologischen Untersuchungslaboratorien, Pharm. Ind. 34, Nr. 9a, 635 - 645 (1972)

(89) Krüger, D.: Mikrobielle Reinheit von Arzneimitteln, Pharm. Zeitung 119, Nr. 50, 2021 - 2029 (1974)

(90) Krüger, D.: Die Kontrolle der Hygiene und mikrobiologischen Qualität bei der Herstellung von Arzneimitteln, Pharm. Ind. 39, Nr. 8, 807 - 814 (1977)

(91) Krüger, D.: Wasser als Quelle mikrobieller Kontaminationen, neue Möglichkeiten ihrer Beherrschung, Pharm. Ind. 42, Nr. 1, 84 - 91 (1980)

(92) Krüger, D.: Einsatz der Reinraumtechnik bei der aseptischen Herstellung von Arzneimitteln in der Apotheke, Deutsche Apotheker Zeitung 118, Nr. 8, 279 - 283 (1978)

(93) Krüger, D.: Kontrolle der Hygiene und mikrobiologischen Qualität bei der Herstellung von Arzneimitteln, Teil I, Deutsche Apotheker Zeitung 118, Nr. 12, 429 - 433 (1978)

(94) Teil II, ebda., Nr. 14, 509 - 512 (1978)

(95) Krüger, D., Herschel, J.: Die erste Vollautomatisierung der Sterilitätsprüfung von parenteralen Arzneimitteln im geschlossenen System, Pharm. Ind. 39, Nr. 1, 60 - 67 (1977)

(96) Kruse, H.: Ein neues Verfahren zur Bestimmung des Keimgehaltes der Luft, Gesundheits-Ingenieur 69, Nr. 7 (1948)

(97) Lang, A., Borkowski, B.: Neubau eines Gebäudes für Abfüllung, Verpackung und Versand der Diagnostica, Pharm. Ind. 41, Nr. 6, 592 - 607 (1979)

(98) LIF's (Läkemedelsindustrieföreningen) rekommendation i hygienefragor, Stockholm (1965)

(99) Lingnau, J.: Personalhygiene - Ausbildung und Kontrolle, Pharm. Ind. 34, Nr. 6, 424 - 427 (1972)

(100) Liske, Th.: Die Berücksichtigung der GMP-Richtlinien bei der Planung und Auslegung von Pharma-Gebäuden, Pharm. Ind. 34, Nr. 1, 55 - 57 (1972)

(101) Liske, T.: Planung und Organisation der nichtsterilen Herstellung, Acta Pharmaceutica Technologica 3, 105 - 124 (1977)

(102) Literski, M. et al.: Erfahrungen bei der Herstellung von Augenarzneien in einem Versorgungszentrum, Zbl. Pharm. 116, 2, S. 1289 - 1310 (1977)

(103) Litonski, B.: Klimaanlagen als Entkeimungseinrichtung der OP-Raumluft, Bakt. Hyg., I, Abt. orig. B 159, 244 - 271 (1974)

(104) Lürding, G.: Hygienisch einwandfreie Packmittel, Pharm. Ind. 37, Nr. 11a, 950 - 955 (1975)

(105) Lürding, G.: Mikrobielle Reinheit von Packmaterialien, Acta Pharmaceutica Technologica 3, 67 - 88 (1977)

(106) Luft, P.: Muster eines Hygieneprogramms, Sonderdruck "Symposion Pharma-Produktion" Concept GmbH (1980)

(107) Lutomski, J., Kedzia, B.: Isolierungs- und Identifizierungsmethoden von Mikroorganismen in Arzneimitteln, Deutsche Apotheker Zeitung 119, Nr. 1, 5 - 9 (1979)

(108) Maier, K.-H., Voggel, K.: Wasserlösliche Filter und ihre Verwendung in der Luftkeimuntersuchung, GIT-Fachzeitschrift für das Labor, Nr. 3, 119 - 126 (1965)

(109) Manachilow, R.: Mikrobiologische Reinheit der in Apotheken und in den pharmazeutischen Betrieben hergestellten Arzneiformen, Farmacija 24, Nr. 6, 31 - 33 (1974)

(110) Mengert, Ch., Weiss, H.: Der Keimgehalt einiger Arzneistoffe für die Augenarzneiherstellung, Pharmazie, 177 - 180 (1975)

(111) Merkblätter für die Prüfung von Packmitteln, Merkblatt 19, Verpackungs-Rundschau 6, 569 - 575 (1974)

(112) dto. Merkblatt 21, Verpackungs-Rundschau 7, 53 - 55 (1974)

(113) dto. Merkblatt 18, Verpackungs-Rundschau 1, 5 - 8 (1974)

(114) dto. Merkblatt 15, Verpackungs-Rundschau 11, 89 - 92 (1972)

(115) dto. Merkblatt 9, Verpackungs-Rundschau 8, 70 - 72 (1971)

(116) dto. Merkblatt 9, Verpackungs-Rundschau 8, 70 - 72 (1971)

(117) Meyer, R.: Auswertung der Keimzahlbestimmungen von in Apotheken hergestellten Arzneimitteln, Zbl. Pharm. 113, Nr. 6, 587 - 592 (1974)

(118) Meyer-Rohn, J.: "Saprophytische und pathogene Bakterien der Haut" in Jadassohn, J., Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Berlin (1965)

(119) Mohs, H.-J.: Mikrobiologische Beurteilung von Fertiggerichten in der Großküchenverpflegung, Chemische Rundschau 30, Nr. 46, 37 - 38 (1977)

(120) Mohs, H.-J.: Empfehlungen zur Sicherstellung der Betriebshygiene, Alimenta 13, 197 - 202 (1974)

(121) Nekola, M.: Aspekte der mikrobiologischen Kontrolle bei der Herstellung von Arzneimitteln, Pharm. Ind. 32, Nr. 5, 371 - 375 (1970

(122) Nürnberg, E.: Mikrobielle Aspekte der Arzneimittelstabilität, Deutsche Apotheker Zeitung 118, Nr. 6, 204 - 205 (1978)

(123) Nürnberg, E.: Arzneimittelkonservierung und GMP-Richtlinien, Pharmazeutische Zeitung 119, Nr. 22, 849 - 855 (1974)

(124) Olivar, E.: Aseptisches Arbeiten unter Einsatz von Laminar-Strömungsanlagen, Pharm. Ind. 32, Nr. 4a, 243 - 246 (1970)

(125) Olivar, E.: Zur Frage der Gefährdung des Patienten durch pathogene und apathogene Mikroorganismen in nicht steril hergestellten Arzneimitteln, Privatmitteilung (1980)

(126) Patocchi, S., Stricker, P.: Praktische Erfahrungen bei der aseptischen industriellen Arzneifertigung, Pharm. Ind. 33, Nr. 8, 522 - 525 (1971)

(127) Petras, E.: Zum Problem der Bestimmung des Gesamtkeimgehaltes der Luft, Jahrbuch der Fraunhofer Gesellschaft, 64 - 68 (1966/67)

(128) Petras, E.: Zur Isolierung von Luftkeimen mittels feinporiger Filter, Archiv für Mikrobiologie 55, 93 - 109 (1966)

(129) Petras, E., Bisa, K.: Überlebenschancen von Mikroorganismen im Milieu von Ionosphäre und Stratosphäre, BMwF-FB, W68-09 (1968)

(130) Pulverer, G.: Situationsbericht zur Staphylokokken-Forschung, Hippokrates 47, Nr. 4, 343 - 354 (1976)

(131) Rahn, A.-G. et al.: Zur antimikrobiellen Wirksamkeit einiger Treibgase in Aerosolen, Pharm. Ind. 38, Nr. 11a, 1054 - 1057 (1976)

(132) Reckzeh, G. u. Dontenwill, W.: Monitor für Langzeitmessungen von Luftkeimen, G-I-T, Fachz. Lab. 18, 774 - 780 (1974)

(133) Rein-Raum-Technik II, Problemstellungen in Spitälern und Untersuchungslaboratorien, Chemische Rundschau, Separatdruck (1974)

(134) Reinraumtechnik II, Schweizerische Gesellschaft für Reinraumtechnik, Chemische Rundschau 27, Nr. 23 (1974)

(135) Riemensnider, D. K.: Contamination Control 6, No. 8, 19 (1967)

(136) Ronneberger, H.: Pyrogentest unter standardisierten Bedingungen, Pharm. Ind. 39, Nr. 1, 58 - 60 (1977)

(137) Rotter, M.: Probleme bei der Händedesinfektion, Schweiz. Apoth.-Ztg. 115, Nr. 11, 278 - 279 (1977)

(138) Russenberger, H. J.: Keimgehalt der Raumluft in Abhängigkeit der Belegung und des Luftwechsels, Diss. ETH. 5230

(139) Sagath, J. et al.: Erfahrungen bei der systematischen Kontrolle der mikrobiologischen Reinheit von Arzneimitteln, Zbl. Pharm. 113, Nr. 6, 571 - 575 (1974)

(140) Schaaf, D.: Die Aufgabe des Apothekers bei der Desinfektion im Krankenhaus, Die Krankenhaus-Apotheke Nr. 3, 19 - 21 (1975)

(141) Scheer, R.: Reduzierung der Keimzahl sogenannter kritischer Rohstoffe, Dissertation Tübingen (1979)

(142) Scheuermann, E. A.: Die Gelatine- Membran-Filtermethode zur Luftkeimbestimmung, Pharm. Ind. 34, 10 (1972)

(143) Scheuermann, E. A.: Die Gelatine-Membran-Filtermethode zur Luftkeimbestimmung, Pharm. Ind. 34, Nr. 10, 756 - 763 (1972)

(144) Scheuermann, E. A.: Hochreines Wasser - Qualitätsanforderungen und Verfahren zur Herstellung, Chemie Technik 4, Nr. 11, 389 - 394 (1975)

(145) Schlegel, G.: Allgemeine Mikrobiologie, Thieme Verlag Stuttgart, 3. Auflage (1974)

(146) Schlumpf, R., Hygienische Anforderungen bei der Verpackung von nicht sterilen Arzneimitteln, APV-Informationsdienst 2 (1972)

(147) Schmidt-Lorenz, W.: Moderne Tendenzen bei der mikrobiologischen Untersuchung von Lebensmitteln, Chemische Rundschau 27, Nr. 13, 1 - 13 (1974)

(148) Schramm, G. et al.: 3-jahres Retrospektive spitalhygienischer Praxis, Schweiz. Apoth. Zeitung 116, Nr. 16, 429 - 438 (1978)

(149) Schramm, J., Schmidt, P.-G.: Abfüllung von Arzneimitteln unter LF-Systemen, Deutsche Apotheker Zeitung 119, Nr. 18, 675 - 676 (1979)

(150) Schrank, J.: Untersuchung von Reinraum-Bekleidungs-Ausrüstungen, Chem. Rundschau 26, 1 - 3, 5, 7, 9 (1973)

(151) Schrank, J.: Neue Aspekte der Rein-Raum-Technik in der Galenik, APV-Inf.dienst 22 (1), 1 - 18 (1976)

(152) Schröder, W.: Luftkeimbestimmung durch Filtrationsverfahren, GIT, Fachzeitschrift für das Labor, Nr. 8, 747 - 748 (1968)

(153) Schubert, R. H. W.: Zur Frage der Nachverkeimung von Trink- und Brauchwasser, Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B161, 248 - 265 (1975)

(154) Selecta, Hospitalismus im Keim ersticken, Selecta 44, 3892 - 3898 (1974)

(155) Senczek, D.: Praxis der Betriebshygiene mit Erfahrungen in einem speziellen Hygiene-Dienstleistungsunternehmen, Ernährungs-Umschau 24, Nr. 5, 133 - 135 (1977)

(156) Seyfarth, H.: Prüfungsvorschriften der Europäischen Pharmakopoe für "Sterilitätsteste", Pharm. Ind. 3, 4, Nr. 11a, 923 - 928 (1977)

(157) Seyfarth, H.: Vorschriften der USP XIX für die Durchführung der Sterilitätsprüfung, Pharm. Ind. 37, Nr. 2, 87 - 91 (1975)

(158) Silverman, L. et al.: "Particle Size Analysis in Industrial Hygiene", Academic Press, New York (1971)

(159) Spegg, H.: Probleme der Bereitung von Augentropfen nach dem DAC, Deutsche Apoth. Ztg. 116, 50, 1939 - 1960 (1976)

(160) Speiser, P.: Mikrobielle Verunreinigung und antimikrobielle Behandlung von Enzympräparaten, Acta Pharmaceutica Technologica 1, 81 - 98 (1976)

(161) Speiser, P., Wiederkehr v. Vincenz, C.: Hygienische Anforderungen in Sucker, H., Pharmaz. Technologie, Thieme, Stuttgart, 837 - 845 (1978)

(162) Sprockhoff, H. v., Müller, W.: Betrachtungen zur Aerobiologie und zum "open-air"-Faktor, ebda, 232 - 234 (1978)

(163) Sprockhoff, H. v., Müller, W.: Zur Frage der Lebensfähigkeit bestimmter Krankheitserreger im luftgetragenen Zustand, Wehrmed. Mschr. 8, 235 - 238 (1978)

(164) Staubing. P.: Keimabscheidung mit Luftfiltern, Wasser, Luft und Betrieb 13, Nr. 2, 42 - 45 (1969)

(165) Stiehl, H.-H.: Die Anwendung von Luftfiltern in der Medizin und experimentellen Biologie, Gesundheits-Ingenieur, 93, H. 2, 51 - 5 (1973)

(166) Stojtschew, N.: Die Membranfiltration - ein modernes Verfahren zur Kontaminationskontrolle von Arzneimitteln, Pharm. Ind. 32, Nr. 11, 968 - 970 (1970)

(167) Takacs, G.: Über die statistische Auswertung der Sterilitätsprüfung, Acta Pharmaceutica Technologica, 3 (1974)

(168) Taubert, H.: Der Keimgehalt in der Luft Reiner Räume - Herkunft, Bestimmungsmethoden und Festlegungen, Zbl. Pharmazie, 79 - 87 (1971)

(169) Thonke, M.: Über den Keimgehalt nicht steriler Arzneizubereitungen, Zbl. Pharm. 112, Nr. 9, 929 - 933 (1973)

(170) Thor, W.: Reinigen von Produktionsanlagen in der Lebensmittelindustrie, Maschinenmarkt 84, 1712 - 1716 (1978)

(171) Török, E.: Ergebnisse der ärztlichen Überwachung der Pharma-Mitarbeiter, Zbl. Pharm. 113, Nr. 1, 49 - 53 (1974)

(172) Toporski, W.: Neue Erkenntnisse zur Produktionshygiene, Pharm. Ind. 39, Nr. 6, 604 - 607 (1977)

(173) Tyler, M. E., Shipe, E. I.: Bacterial Aerosol Samplers, (All Glass Impinger), Applied Microbiology 7, No. 6 (1959)

(174) Ulrich, H. et al.: Programmgesteuerte Fließ- und Reinigungsprozesse in der Liquida-Fertigung, Pharm. Ind. 35, Nr. 11a, 805 - 809 (1973)

(175) Uzelac, G., Groneuer, K.-J.: Die Überlebensfähigkeit von Bakterien fäkalen Ursprungs in Trockenprodukten in Abhängigkeit von der Wasseraktivität, Deutsche Lebensmittel-Rundschau 73, Nr. 8, 235 - 239 (1977)

(176) Uzelac, G., Propach, S.: Der Einfluß veränderter Ernährungsgewohnheiten auf das Vorkommen von bakteriellen Lebensmittelvergiftungen, Ernährungs-Umschau 24, Nr. 10, 323 - 328 (1977)

(177) Vetter, W., Ärztliche Überwachung der Mitarbeiter in den pharm. Betrieben, Pharm. Ind. 32, 4a, 273 (1970)

(178) VDI-Richtlinien, Lüftungstechnik DIN 1946 Blatt 1 (1960), Entwurf (1979)

(179) VDI-2051, Raumlufttechnik in Laboratorien (1978)

(180) VDI-2083, Reinraumtechnik, Blatt 1, Grundlagen und Definitionen (1976)

(181) VDI-2083, Blatt 2, Bau, Betrieb und Wartung (1977)

(182) Wallhäußer, K. H.: Die mikrobielle Reinheit von Arzneimitteln in Abhängigkeit von Rohstoffen, Herstellungsverfahren und Verpackung, Pharm. Ind. 32, 11a, 1031 - 1040 (1970)

(183) Wallhäußer, K.-H.: Sterilisation und Desinfektion von Kunststoffen in der pharmazeutischen und ärztlichen Praxis. Acta Pharmaceutica Technologica (1970)

(184) Wallhäußer, K.-H.: Die mikrobielle Reinheit von "nicht sterilen" Arzneimitteln, Pharm. Ind. 34, Nr. 8, 549 - 551 (1972)

(185) Wallhäußer, K.-H.: Der Trend der mirkobiologischen Analytik zur Automation, Pharm. Ind. 34, Nr. 1, 23 - 27 (1972)

(186) Wallhäußer, K.-H.: Produktionshygiene unter Berücksichtigung der Grundregeln GMP., Pharm. Ind. 37, Nr. 10, 806 - 815 und Nr. 11, 912 - 921 (1975)

(187) Wallhäußer, K.-H.: Die Entkeimungsfiltration in der pharmazeutischen Industrie, Pharm. Ind. 36, Nr. 12, 931 - 942 (1974); 37, Nr. 1, 10 - 17 (1975)

(188) Wallhäußer, K.-H.: Die Bedeutung der Betriebshygiene bei der Produktion von Kosmetika, Seifen - Öle - Fette - Wachse 101, Nr. 18, 529 - 533 (1975), Nr. 19, 557 - 559 (1975), Nr. 20, 585 - 588 (197

(189) Wallhäußer, K.-H.: Sterilisation, Desinfektion, Konservierung, 2. Auflage, Theime Verlag Stuttgart (1978)

(190) Wallhäußer, K.-H.: Die mikrobiologische Qualität des Wassers für pharmazeutische Zwecke, Pharm. Ind. 42, Nr. 1, 74 - 83 (1980)

(191) Wanner, H. U.: Untersuchungen über den Keimgehalt in der Luft von pharm. Laboratorien, Pharm. Helv. 44, 517 - 534 (1969)

(192) Wanner, H.-U.: Pharmaceutica Acta Helvetiae 44, 517 - 534 (1969)

(193) Wanner, H.-U.: Untersuchungen über die Wirkung von U-V-Strahlern auf den Keimgehalt der Raumluft, Schweiz. med. Wschr. 102, 670 - 677 (1972)

(194) Wanner, H.-U.: Der Keimgehalt in der Luft von Operationssälen in Abhängigkeit des Belüftungsverfahrens. Immunität und Infektion 2, Nr. 2, 118 - 122 (1974)

(195) Wanner, H.-U.: Möglichkeiten und Grenzen der Reinraumtechnik in de Medizin, Chemische Rundschau, 53 - 56 (1974)

(196) Wanner, H.-U., Russenberger, H. J.: Methoden des Keimnachweises in der Raumluft, Medita 4, 21 - 25 (1975)

(197) Wanner, H.-U.: Luft und Technik, Acta Pharmaceutica Technologica 3 159 - 170 (1977)

(198) Wawrik, D.: Keimabtötung durch U-V-Bestrahlung, Pharm. Ind. 37, Nr. 8, 654 - 657 (1975)

(199) Weiler, H., Hortig, H.-P.: Das integrierte System von Reinraum- und Lüftungstechnik bei der Herstellung steriler Präparate für die Humandiagnostik, Pharm. Ind. 41, Nr. 6, 579 - 582 (1972)

(200) Weiler, H., Schneider, H.: Moderne Fertigungstechnik und Qualitätssicherung im Neubau "Diagnostica" Pharm. Ind. 41, Nr. 6, 583 - 591 (1979)

(201) Weiss, H.: Beitrag zur Verbesserung der Produktionshygiene in den Apotheken, Pharmazie 34, Nr. 10, 673 - 681 (1979)

(202) Werner, H.-P.: Die Sterilisation und der Einsatz von sterilem Material im Krankenhaus, Die Krankenhaus-Apotheke 28, 1 - 4 (1978)

(203) WHO (Genf): Die Verunreinigung der Luft, Verlag Chemie, Weinheim (1964)

(204) Wiedemann, B., Klaus, U.: Mikrobiologische Untersuchung von wäßrigen Nasentropfen, Pharm. Zeitung 123, Nr. 24, 1041 - 1047 (1978)

(205) Widmann, A., Croome, R. J.: Gelatine-Mikrobiologischer Status, Pharm. Ind. 37, Nr. 8, 650 - 654 (1975)

(206) Woog, H. et al.: Sterilfiltration und Entpyrogenisierung von parenteralen Arzneimitteln, Pharm. Ind. 39, Nr. 12, 1261 - 1266 (1977)

(207) Worm, H.: Planung und Organisation zum Schutz vor Verunreinigungen bei der Verpackung von Arzneimitteln, Acta Pharmaceutica Technologica 3, 125 - 134 (1977)

(208) Züge, R.: Mikrobiologische Aspekte bei der Überprüfung flüssiger Arzneimittel, Pharm. Ind. 38, Nr. 10, 899 - 902 (1976)

(209) Kanz,E.: Hygiene - eine ärztliche Aufgabe, Hygiene + Medizin 5, 182 - 184 (1981)

(210) Kanz, E.: Zur Lage der Krankenhaushygiene, Hygiene + Medizin 5, 199 - 203 (1981)

(211) Kanz,E.: Die Non-Infektion als hygienisches Grundkonzept in der Chirurgie, Hygiene + Medizin 4, 40-45 (1979)

Meine akademische Ausbildung verdanke ich den Damen und Herren Professoren und Dozenten

H.P.T. Ammon, H. Auterhoff, R.E. Bader, U. Breyer, W. Cyran, R. Engelhorn, G. Fichtner, E. Graf, E. Kanz, K.A. Kovar, H. Krüger, H.R. Maurer, E. Mechler, F. Moll, Eu. Müller, E. Reinhard, J. Sander, U. Seiler, K.F. Sewig, M. Siess, G. Schaude, F. Schweinsberg, H. Weber,

LEBENSLAUF

Persönliche Daten:	Günther Hanke Geboren: 28. März 1947 in Stuttgart Verheiratet seit September 1974

Schulbildung:

1953 - 1957	4 Jahre Volksschule in Stuttgart
1957 - 1966	9 Jahre Gymnasium in Stuttgart

Ausbildung:

1966 - 1968	2 Jahre Bundeswehr, Sanitätswesen Entlassung als Leutnant d.R.
1968 - 1970	2 Jahre Praktikum in der Hof-Apotheke Stuttgart, Pharmazeutisches Vorexamen
1970 - 1971	1 Jahr praktische Tätigkeit in der Marien-Apotheke Ravensburg und Zeppelin-Apotheke Ludwigsburg
1971 - April 1976	Studium der Pharmazie in Tübingen, Pharmazeutisches Staatsexamen, zusätzlich für 3 Semester Hilfsassistent am Lehrstuhl für pharmazeutische Biologie.

Beschäftigung:

Mai 1974 - Sept. 1976	Fa. Klinge, München
	1. Produktion
	1.1. Koordinierung aller GMP - Fragen, in sämtlichen Herstellungsbereichen, einschließlich Personalschulung

2. Kommissarische Leitung der Bereiche "Feste orale Arzneiformen, Tabletten und Kapseln".
Zeitweise Sterilabteilung.

ab Okt. 1976 bis 30. Sept. 1980

Fa. Hermes-Arzneimittel als Herstellungsleii

Verantwortungsbereiche:

1. Herstellungsleiter gemäß AMG 1976
1.1. Produktion
1.2. Konfektionierung
1.3. Gesamter technischer Bereich
1.4. Lager und Versandwesen (Expedition)
2. Wissenschaftliche Abteilung
2.1. Mitarbeit bei Fragen der Qualitätskontrolle
3. Galenische Entwicklung
4. Weitere Aktivitäten
4.1. Mitglied des wissenschaftlichen Beirats des Bundesfachverbandes der Heilmittelindustrie
4.2. Stellvertretendes Mitglied in der "Sachverständigen-Kommission Apothekenpflicht" gemäß § 53 AMG 1976
4.3. Mitglied der Fachgruppe Qualitätskontrolle der APV (Arbeitsgemeinschaft pharmazeutischer Verfahrenstechnik).

ab 1. Oktober 1980

Pächter der Einhorn-Apotheke Heilbronn